

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУЛЕШОВ Дмитрий Андреевич

**ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩЕЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОНИТА**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Тюрин Игорь Евгеньевич

Москва, 2023

Оглавление

Список сокращений	3
Раздел 1. Введение	4
Раздел 2. Основная часть	12
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Этиология заболевания	12
1.2 Классификация и диагностические критерии	15
1.3 Механизмы повреждения при гиперчувствительном пневмоните, формирование морфологического субстрата и сопоставимые с ним КТ-признаки.	27
1.4 Диагностика и дифференциальная диагностика гиперчувствительного пневмонита	43
1.5 Заключение	50
Глава 2. Материалы и методы исследования	51
2.1 Характеристика пациентов	51
2.2 Методы исследования	52
Глава 3. Результаты исследования	56
3.1. Общая характеристика выявленных признаков в исследуемых группах	56
3.2. Попарная сравнительная характеристика пациентов с нефиброзным и фиброзным фенотипом гиперчувствительного пневмонита.	67
3.3 Попарная сравнительная характеристика пациентов с фиброзным фенотипом гиперчувствительного пневмонита и обычной интерстициальной пневмонией.	71
3.4 КТ/патогистологическое сопоставление	75
3.5 Выявление критериев диагностики ГП	81
3.6 Дифференциальная диагностика фГП/ОИП	87
Раздел 3. Заключение	96
Обсуждение	96
Заключение	106
Выводы	109
Практические рекомендации	109
Список литературы	112

Список сокращений

БАЛЖ – бронхоальвеолярный лаваж

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГП – гиперчувствительный пневмонит

ИЗЛ – интерстициальное заболевание лёгких

ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз

КТ – компьютерная томография

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

нфГП – нефиброзный гиперчувствительный пневмонит

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОИП/ИЛФ – обычная интерстициальная пневмония, характерная для идиопатического лёгочного фиброза

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СО – среднее квадратичное отклонение

фГП – фиброзный гиперчувствительный пневмонит

фНСИП – фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония

ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит

Раздел 1. Введение

Актуальность темы исследования

Гиперчувствительный пневмонит (ГП), также известный как экзогенный аллергический альвеолит, интерстициальный гранулематозный пневмонит и экзогенный лёгочный гранулематоз представляет собой комплексный синдром, возникающий при ингаляции определённых антигенов окружающей среды. Заболевание характеризуется формированием иммуно-опосредованной воспалительной реакции в респираторных отделах, преимущественно в терминальных бронхиолах и альвеолах, а также в интерстиции лёгких. Спектр антигенов, способных вызвать данное заболевание весьма широк. Важно, что они постоянно встречаются в бытовом и профессиональном окружении человека, что обуславливает широкое распространение заболевания. К тому же, ГП является относительно частым заболеванием среди интерстициальных заболеваний лёгких и, по некоторым данным литературы, может составлять от 2% до 47% всех случаев ИЗЛ, в зависимости от конкретной страны. (139,152). Однако необходимо отметить, что точные данные о распространённости ГП по всему миру отсутствуют. Причиной является сочетание нескольких важных факторов, таких как отсутствие объективных критериев диагностики, схожесть клинической и рентгенологической картины с другими интерстициальными заболеваниями, не всегда очевидная клиническая картина заболевания и стертость клинической симптоматики, что не побуждает пациентов своевременно обращаться за медицинской помощью и сильно затрудняет ведение статистики. Разнообразие этиологических факторов и клинических проявлений затрудняет клиническую диагностику заболевания и приводит к позднему началу лечения.

Для диагностики ГП наиболее целесообразным является проведение высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки, позволяющей выявить патологические изменения в лёгких, провести дифференциальную диагностику изменений лёгочной паренхимы, определить

вариант заболевания и оценить динамику лёгочных изменений неинвазивным путём. Однако ВРКТ-признаки ГП отличаются весьма низкой специфичностью и могут проявляться при любой форме заболевания, что обуславливает наличие значительных трудностей при лучевой диагностике фенотипа ГП и требует проведение патогистологического исследования.

Тем не менее, несмотря на низкую специфичность ВРКТ-признаков, каждый из них является отражением определённых морфологических особенностей ГП, как нефиброзного так и фиброзного фенотипов. Детальное изучение взаимосвязей рентгенологических и патогистологических признаков позволяет оценить значение отдельных ВРКТ-признаков при визуализации ГП, что является особенно полезным при определении наличия фиброзных изменений при ВРКТ. Однако число исследований по прямому сопоставлению морфологических и рентгенологических данных на различных формах ГП является крайне ограниченным и требует дальнейшего изучения.

Прогноз заболевания напрямую зависит от наличия или отсутствия фиброзных изменений. Смертность среди пациентов с выявленными фиброзными изменениями гораздо выше, чем при отсутствии фиброза лёгочной паренхимы, что было продемонстрировано в одном относительно давнем исследовании: методом ВРКТ было обследовано 69 пациентов, среди которых 43 пациента – без признаков фиброза, а 26 – с фиброзными изменениями лёгких; смертность среди пациентов с фиброзом составляла 11 человек (42%), в группе пациентов без фиброза – 1 человек (2%) [Hanak et al., 2008]. Данные результаты подтверждаются в некоторых последующих исследованиях: была установлена значительная разница средней продолжительности жизни между пациентами с ГП без фиброзных изменений в лёгких (медиана 14,73 года) и пациентами с ГП и наличием соответствующих фиброзных изменений (медиана 7,95 лет) [Salisbury M.L. et al., 2019]. Одним из важнейших составляющих лечения заболеваний лёгких с прогрессирующим фиброзным фенотипом является назначение антифибротической терапии. Данный вид терапии способен замедлить или предотвратить развитие фиброзных

изменений в лёгких, однако он не воздействует на существующий фиброзные изменения. Из этого следует, что для эффективного лечения фиброзного ГП необходимо проведение диагностики ГП на ранних стадиях заболевания, до развития выраженных фиброзных изменений и появлением связанных с этим осложнений. Однако в настоящее время не существует определенных критериев выявления фиброзных изменений в легких при ГП по данным КТ.

Низкая специфичность рентгенологических признаков интерстициальных заболеваний лёгких с фиброзным фенотипом при ВРКТ приводит к сложностям в их дифференциальной диагностике. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика фиброзного ГП с ИЛФ, характеризующейся рентгенологической картиной ОИП. Несмотря на наличие некоторых типичных дифференциально-диагностических признаков фиброзного ГП, позволяющих отличать его от ОИП/ИЛФ, в ряде случаев рентгенологическая картина может не соответствовать типичным проявлениям заболевания. Подобные случаи часто требуют применения дополнительных методов диагностики, вплоть до морфологической верификации диагноза. Таким образом проблема дифференциальной диагностики сохраняется и в настоящее время.

Степень разработанности темы исследования

Одной из первых работ, посвящённых визуализации ГП с помощью высокоразрешающей КТ была выполнена в 1989 году, где сформировались основные представления о характеристике рентгенологических проявлений ГП в зависимости от формы при КТ [Silver S.F. et al., 1989]. В 1991 году была опубликована похожая работа, в которой также описывались рентгенологические проявления при КТ, но указывалось на их низкую специфичность [Hansell D. M., Moskovic, E., 1991]. Подобные данные подтверждались некоторыми последующими работами, акцентировавшими внимание на схожесть проявлений ГП с другими интерстициальными заболеваниями лёгких [Silva C.I.S., Churg A., Müller N.L., 2007]. Учитывая подобные сложности в дифференциальной диагностике, предлагались различные варианты решения – формирование крупных

диагностических моделей, основанных на качественном и полуколичественном анализе ВРКТ-признаков и сопоставленных с клинической картиной заболевания и результатами функциональной диагностики [Johannson K., Elicker B., 2017; Salisbury M. et al., 2018], некоторые исследования акцентировали внимание на отдельных ВРКТ-признаках, имевших важное дифференциально-диагностическое значение, например наличие и распространённость симптома мозаичной плотности [Barnett et al., 2019]. Однако данные исследования не опирались на патогистологическую картину ГП и не описывали сопоставление рентгенологических и патогистологических признаков. Существовали единичные работы по проведению подобных сопоставлений, описывающие связь ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов и симптома сотового лёгкого как признаки фиброзных изменений лёгких [Sahin H. et al, 2007]. Для систематизации сведений о признаках ГП в 2020 и 2021 годах были созданы диагностические рекомендации, описывающие типичные и возможные при ГП ВРКТ-признаки [Raghu G. et al, 2020; Perez F. et al. 2021]. Несмотря на введение рекомендаций, сохраняются значительная сложность ранней диагностики фиброзного фенотипа ГП, и решение подобной задачи является необходимым при определении тактики лечения пациента с ГП.

Цель исследования

Определение возможности метода высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита.

Задачи исследования

1. Изучить КТ-семиотику нефиброзного и фиброзного фенотипов гиперчувствительного пневмонита

2. Сопоставить компьютерно-томографические признаки гиперчувствительного пневмонита с данными патоморфологического исследования

3. Определить возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита с другими интерстициальными заболеваниями, в том числе с обычной интерстициальной пневмонией.

4. Разработать критерии диагностики фенотипов гиперчувствительного пневмонита на основании данных рентгенологических и рентгеноморфологических сопоставлений.

Научная новизна

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Были выявлены высокоспецифические ВРКТ-признаки, такие как тракционные бронхоэктазы, указывающие на ряд определённых патогистологических признаков фиброза лёгких с большой степенью достоверности. Определена роль менее специфичных ВРКТ-признаков, таких как матовое стекло и ретикулярные изменения, в формировании картины фиброзных изменений. На основании полученных данных установлены критерии ВРКТ для определения фиброзного ГП, основанные на наличии и распространённости рентгенологических симптомов. Выявлены критерии дифференциальной диагностики фиброзного ГП с другими заболеваниями лёгких с фиброзным фенотипом на основании изучения рентгенологической семиотики пациентов с ВРКТ-картиной типичной ОИП.

Теоретическая значимость результатов диссертационной работы

Была сформулировано и обосновано предположение о роли тракционных бронхоэктазов как наиболее раннего достоверного рентгенологического признака фиброзных изменений при ВРКТ, при этом наличие таких симптомов как матовое стекло и ретикулярные изменения не позволяет с достаточной достоверностью судить о наличии или отсутствии фиброза. Однако была выявлена достоверная

разница в распространённости симптомов матового стекла и ретикулярных изменений в лёгких, что послужило основанием для формирования диагностических критериев фиброзного гиперчувствительного пневмонита.

Практическая значимость результатов диссертационной работы

Применение полученных в диссертационной работе диагностических критериев фиброзного гиперчувствительного пневмонита обуславливает возможность внедрения подобных критериев в рекомендации по диагностике гиперчувствительного пневмонита. Использование полуколичественного метода оценки распространённости рентгенологических изменений в диссертационной работе показал высокую эффективность и указывает на целесообразность применения вспомогательных компьютерных программ для анализа компьютерно-томографических изображений в клинической практике врача-рентгенолога.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие тракционных бронхоэктазов, степень выраженности симптомов матового стекла и ретикулярных изменений позволяет отличать фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита нефиброзного варианта по данным ВРКТ легких, что имеет значение для прогноза и выбора тактики лечения пациентов.

2. Наличие центрилобулярных очагов, симптома мозаичной плотности и равномерное распределение изменений в аксиальной плоскости при ВРКТ легких позволяет отличать фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита от обычной интерстициальной пневмонии.

3. Разработанные модели бинарной логистической регрессии для описания ВРКТ картины фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита, имеют высокую точность, показатели качества и воспроизводимости, что позволяет оценивать их как надежные дифференциально-диагностические критерии вариантов течения гиперчувствительного пневмонита

Достоверность результатов исследования

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном объёме клинических данных, соответствии целей, задач и результатов исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в исследование роли отдельных рентгенологических признаков и их распространённости в диагностике фиброзного гиперчувствительного пневмонита, основываясь на сопоставлении с данными патогистологического исследования. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования, в частности постановка задач, теоретической и практической реализации полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практическую деятельность учреждений здравоохранения и образовательных организациях.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы используются в практике пульмонологического отделения Университетской клинической больницы №4 Сеченовского университета в виде внедрения предложенных в диссертационной работе диагностических критериев фГП, позволивших проводить дифференциальную диагностику с его нефиброзной формой, а также с ОИП (акт внедрения от 06.12.2022 г.). Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 16.12.2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в отечественных изданиях, из которых 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трёх глав, обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 184 источников, из которых 19 отечественных и 165 иностранных. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 30 таблицами.

Раздел 2. Основная часть

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Этиология заболевания

Этиологическим фактором развития ГП является специфический антиген внешней среды. В настоящий момент известно более 300 видов антигенов, вызывающих заболевание, при этом список антигенов постоянно пополняется. В настоящее время антигены распределяются на органические и неорганические. К органическим антигенам относятся: бактериальные (бактерии рода *Acinetobacter*; *Bacillus*; *Klebsiella*; *Nontuberculous mycobacteria*; *Pseudomonas*; *Staphylococcus*; *Streptomyces*; *Thermoactinomyces* и др.); грибковые и дрожжевые (грибы рода *Aspergillus*; *Cephalosporium*; *Cladosporium*; *Cryptococcus*; *Fusarium*; *Penicillium*; *Rhizopus*. К дрожжеподобным антигенам относятся грибы рода *Candida*; *Saccharomyces cerevisiae*; *Saccaromonospora viridis*; *Trichosporon cutaneum*), а также белки как растительного, так и животного происхождения (животные белки – частицы меха млекопитающих; перья, помёт диких и домашних птиц; коровье молоко; корма для животных, моча и шкурки крыс, шёлк. К растительным белкам относятся пшеничная, кукурузная, овсяная и ржаная мука; соя; паприка; солод; некоторые виды древесины, например кедр или сосна; съедобные грибы). К группе неорганических антигенов относятся: химические соединения (ангидридная кислота, метилметакрилат, сульфат меди, хлорэтилен, изоцианаты, тетрахлорофталева кислота), лекарства (антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового рядов, метотрексат, интерферон- α , леналидомид, правастатин, венфалаксин, темозоломид) и металлы (кобальт, цинк, бериллий).

Соответственно, ГП может быть охарактеризован с точки зрения природы антигена и его воздействия помимо стандартного распределения по формам заболевания. В соответствии с этиологическими факторами выделяются

множественные формы ГП, из которых наиболее известными и распространёнными являются так называемые “лёгкое фермера” и “лёгкое птицеводов”. Лёгкое фермера впервые было упомянуто Campbell в 1932 году, при описании заболевания, возникшего у группы фермеров при работе с заплесневелым сеном, где и содержатся в большом количестве антигены. Этиологическими факторами “лёгкого фермера” являются термофильные актиномицеты из группы бактериальных антигенов (например *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis* и *Thermoactinomyces sacchari*), грибы рода *Aspergillus*, *Alternaria*, *Fusarium*; *Penicillium*; *Candida*. (38; 169). Высокая влажность и относительно низкие температуры положительно влияют на рост указанных микроорганизмов, что может быть основанием для повышения уровня заболеваемости в зимний и весенний периоды (78), и следовательно – повышение уровня настороженности врачей. “Лёгкое птицеводов”, впервые описанное Reed и соавт. в 1965 году, в свою очередь, вызывается белковыми соединениями, находящимися на перьях, в помёте или в сыворотке таких птиц как: длиннохвостый попугай, кенарь, волнистый попугайчик, чайка, курица, гусь и др. (169). Также опасность могут представлять и подушки, содержащие перья некоторых из указанных птиц. В исследовании Nanak и колл. указывалось, что антигены, характерные для лёгкого птицеводов составляли до 34% среди всех антигенов ГП (74). Также в ряде исследований указывалось, что антигены, характерные для “лёгкого птицеводов” чаще всего ассоциируются именно с хронической формой заболевания – до 60,3% (111) или до 81,5% среди пациентов с ХГП (93). Это может быть связано с присутствием незначительного количества антигенов домашних птиц на протяжении длительного времени.

Значительное число антигенов, часть которых также характерны для “лёгкого фермера”, могут вызывать ГП, находясь в повседневном окружении, а именно – в кондиционерах и увлажняющих системах (бактерии рода *Thermoactinomyces*, *Bacillus*, *Pseudomonas*; грибы рода *Fusarium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*), домашней пыли (грибы рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotris chartarum*), горячих

бассейнах и саунах (в основном бактерии рода *Mycobacterium*, также встречаются грибы *Exophiala jeanselmei*). Такой широкий спектр антигенов показывает, что ГП является не только заболеванием, представляющее опасность для людей, связанных с определёнными профессиями, но и для людей, живущих и работающих в сельских или городских условиях.

Однако, несмотря на большое количество потенциальных антигенов, зачастую причина заболевания ГП остаётся неизвестной. Так, в исследовании Perez и соавт. было выявлено, что приблизительно у половины обследуемых пациентов (53%) воздействующий антиген определить не удалось, несмотря на тщательный сбор анамнеза (122). Также в одном из недавних исследований Perez по заболеваемости ГП в США было продемонстрировано, что воздействующий антиген не был выявлен до 75% случаев (121). В этом же исследовании указывалось, что воздействующий антиген не был выявлен преимущественно у лиц с заболеванием хронической формой ГП.

Необходимо отметить, что несмотря на широкую распространённость провоцирующих антигенов ГП, заболевание развивается далеко не у каждого человека, что может говорить об определённой предрасположенности к заболеванию. Наиболее вероятной причиной можно предположить наличие какого-либо генетического фактора, вызывающего определённые изменения в клетках иммунной системы человека, приводящее к её повышенной реактивности в отношении антигена. В свою очередь, причина проявления генетических аномалий заключается в высокой степени полиморфизма генов, отвечающих за такие структуры как: молекулы главного комплекса гистосовместимости II типа, протеасомные белки и белки – транспортеры, ингибиторы металлопротеиназ, а также мутация. Помимо полиморфизма существует вероятность наличия мутантных генов, как например мутация теломераз, приводящая к уменьшению длины теломеров – генетической аномалии, ассоциирующейся с идиопатическим лёгочным фиброзом и, соответственно, являющейся важным фактором развития ХГП.

Таким образом, ГП является многофакторным заболеванием, имеющим множество вариантов сочетаний этиологических и генетических особенностей. Несмотря на большой список уже известных антигенов и генетических аномалий, с течением времени обнаруживаются новые особенности.

1.2 Классификация и диагностические критерии

Одна из первых попыток классифицировать ГП была предпринята в 1953 году в исследовании Fuller (68), где описывались случаи “лёгких фермера”, а классификация разделяла ГП на 3 формы - острую, подострую и хроническую – и основывалась преимущественно на клинических проявлениях. Аналогичная классификация была предложена в 1968 году при исследовании “лёгких голубеводов”, однако она опиралась не только на клинические особенности, но и реакцию на лечение (60). Эта классификация постоянно дорабатывалась, сформировавшись в 1989 году, предложенная Richerson и соавт.: (131)

- Острая форма проявляется стандартными гриппоподобными симптомами – лихорадка, миалгия, утомляемость, озноб, головная боль, время начала проявления симптомов – от 2-9 часов с момента контакта с антигеном, пиком между 6-24 часами и затуханием симптомов через несколько часов, вплоть до суток.

- Подострая форма может характеризоваться кашлем, одышкой различной степени тяжести, развитие симптомов отмечается в течение от нескольких суток до недели с момента контакта с антигеном.

- Развитие хронической формы сопровождается потерей веса, прогрессирующей одышкой и кашлем, симптомы появляются спустя несколько месяцев.

Описанное распределение форм заболевания происходит в зависимости от частоты и длительности контакта с антигеном. Однако данная классификация охватывает только клинические проявления заболевания, возникающие при

контакте с антигеном без учёта результатов лабораторной, лучевой, функциональной диагностики, а также гистологического исследования.

Существовали отдельные работы, посвящённые сопоставлению клинической картины, рентгенологических данных, результатов функциональной диагностики и серологических тестов. Одна из таких работ была проведена Нарке и соавт. в 1968 году (78). В данной работе была предложена первая классификация рентгенологических проявлений “лёгкого фермера”. Она оценивала присутствие и выраженность мелких очаговых изменений, а также фиброзных изменений. Каждый тип изменений имел степень выраженности от 1 до 3. Результаты исследования также показали значительную вариабельность рентгенологических проявлений заболевания, в частности применительно к хронической форме ГП.

Вместе с классификацией Richerson были введены определённые диагностические критерии заболевания ГП для постановки диагноза. Критерии, предложенные Richerson и соавт. вместе с классификацией определяются как 1) наличие анамнеза, клинических проявлений и результатов исследования функции лёгких, соответствующих ГП; 2) наличие признаков ГП на рентгенограмме грудной клетки; 3) наличие реакции на определённый антиген, вызывающего заболевание ГП, а также его выявление; 4) наличие антител к выявленному антигену. Ещё одним примером может быть модифицированная версия критериев, выведенных Terho в 1986 году и адаптированных к любым формам ГП (165) - существовали основные и добавочные критерии. К основным относятся – 1) чувствительность к антигену, выявляемой с помощью тщательного сбора анамнеза или выделение антиген-специфичных IgG; 2) наличие характерных клинических симптомов, проявляющихся спустя несколько часов после контакта с антигеном; 3) наличие инфильтративных изменения на рентгенограмме, соответствующие ГП. К дополнительным критериям относятся: 1) крепитация в базальных отделах лёгких; 2) снижение диффузионной способности лёгких; 3) снижение сатурации артериальной крови; 4) рестриктивные нарушения лёгочной вентиляции; 5) гистопатологические изменения лёгких, соответствующие ГП; 6) положительный

провокационный тест. Для подтверждения диагноза ГП достаточно соответствия 4 основным критериям и, как минимум, 2 дополнительным критериям.

Несмотря на присутствие рентгенологического исследования в диагностических критериях ГП, его использование становилось всё менее оправданным. Причины неохотного использования рентгенографии в диагностике ГП рассматривались в публикации Hodgson и колл. в 1989 году (83). Они сводятся преимущественно к необычайно большому интервалу чувствительности – от 6% при остром ГП и от 33% - при хроническом ГП. Также указывается, что такие интервалы могли объясняться как отсутствием рентгенологических проявлений в момент обращения пациента, так и отсутствием рентгенологических критериев диагностики ГП. Ещё одной причиной, связанной с диагностическими критериями, можно назвать невозможность проведения дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями лёгких с помощью рентгенологического исследования, что в значительной степени снижает диагностическую ценность лучевой диагностики ГП.

В 1982 году Boyd и соавт. предложил новую классификацию ГП, заостряющая внимание на проблеме времени контакта с антигеном, а также на сущность ГП как динамического патологического процесса в лёгких (35). В её основание вошло не только описание клинических симптомов, но и динамика их изменений, что позволяет учитывать активность патологических процессов и, следовательно, предполагать вероятный прогноз заболевания. Классификация выглядит следующим образом:

- Острая прогрессирующая форма – представлена тяжёлыми клиническими симптомами острой формы заболевания, быстрым прогрессированием при повторяющихся контактах с антигеном, однако быстро проходящих при прекращении контактов с причинным антигеном.

- Острая интермиттирующая, не прогрессирующая форма – проявления из этой группы также схожи с острой формой ГП, однако пациенты с данной формой

заболевания относительно стабильны, без ухудшения или улучшения состояния. При этой форме также присутствует зависимость от контакта с антигеном, симптомы постепенно исчезают в течение 1-2 суток при прекращении контакта с антигеном.

- Рецидивирующая не острая форма – характеризуется симптомами хронической формы традиционной классификации, реакция на антиген выражена гораздо слабее, чем при вышеописанных формах классификации Boyd.

Данная классификация также полностью исключала влияние рентгенологической семиотики, концентрируя внимание на важности проведения серологических тестов и спирометрии как средств диагностики ГП. Ещё одним важным недостатком, отмечаемых некоторыми авторами (51,92) была возможность применения такой классификации на практике только при её ретроспективном рассмотрении из-за невозможности предсказать исходы заболевания.

В отечественной научной литературе встречаются исследования, посвящённые разработкам рентгенологических критериев ГП, результатом которых стало выделение отдельных рентгеносимптомокомплексов (17). Преимуществом введения подобных рентгеносимптомокомплексов являлось указание на возможность развития заболевания по совершенно разным путям во время острой, подострой и хронической формы. Таким образом в соответствии с динамикой развития заболевания были выделены эмфизематозно-склеротический, паренхиматозно-интерстициальный и гранулёматозный рентгеносимптомокомплексы. Каждый вариант характеризовал соответствующие преимущественные проявления во время острой (фазы инфильтрации), подострой (фазы рассасывания и уплотнения) и хронической формы (фазы фибротизации). Выделенные рентгеносимптомокомплексы могут описывать развитие ГП при любой этиологии (17), однако они также отличаются значительной схожестью рентгенологических проявлений.

Применение ВРКТ в диагностике ГП позволило обнаружить новые рентгенологические признаки ГП, редко выявляющиеся при стандартной рентгенографии, что было продемонстрировано в исследовании Silver и соавт. в 1989 году – было проведено обследование 12 пациентов с верифицированным диагнозом ГП при помощи стандартной рентгенографии и КТ, где на срезах КТ были выявлены ранее не определявшиеся мелкоочаговые изменения, а также участки незначительного повышения плотности лёгочной ткани - симптом матового стекла (151). О преимуществе КТ над стандартной рентгенографии также позволяет судить исследование Hansell и Moskovic в 1991 году (76), в котором описывается обнаружение зон матового стекла и ретикулярных изменений в виде утолщения междольковых перегородок, не выявляемых на рентгенограмме. Полученные данные свидетельствуют о повышении чувствительности лучевой диагностики при всех формах ГП.

В исследовании Selman, Salas и колл. в 1995 году была сделана попытка объединения существующих классификаций Richerson и Boyd в одну, разделяя пациентов на острые и хронические формы заболевания по клиническим параметрам, а также на интермиттирующие (непрогрессирующие) и прогрессирующие формы согласно активности процесса (148). Такое расширение классификации было сделано в свете понимания, что хроническая форма ГП также может быть как инактивная, так и прогрессирующая. К сожалению, у данной классификации также существовала проблема в отсутствии способов мониторинга с помощью диагностических процедур, исключая возможность прогнозирования течения болезни. В этом же исследовании также оговаривалось о возможности развития хронической формы заболевания, минуя острую форму, при условии воздействия малых доз антигена. Данное предположение было отражено в некоторых последующих исследованиях, где хроническую форму ГП дополнительно подразделяли на рецидивирующую и бессимптомную, подразумевающее наличие или отсутствие клинических проявлений острой формы до развития хронической формы заболевания (110,180).

Повышение чувствительности лучевой диагностики в отношении ГП внесло определённые изменения в процедуру диагностики ГП: были выделены новые диагностические критерии, которые стали опираться в том числе и на ВРКТ-исследования: например критерии, выведенные в исследовании Cornier & Lacasse в 1996 году, однако применимые только к острой или подострой форме заболевания (51), Также можно отметить индекс диагностики ГП, разработанный Dangman и соавт. (56) или критерии, разработанные в городе Кеноша в США местным отделением здравоохранения (65) – оба критерия были разработаны вскоре после вспышек заболевания ГП на машиностроительном производстве и предназначались для точной диагностики ГП у рабочих, контактирующих с жидкостями для обработки металла, однако предполагалась возможность их использования для диагностики ГП, вызванных любыми другими антигенами. Несколько более широко использовались диагностические критерии, предложенные Schuyler и Cormier в 1997 году, схожие с критериями Terho и также разделённые на основные и дополнительные критерии (141). Основные критерии: 1) присутствие симптомов ГП; 2) наличие восприимчивости к определённому антигену, подтверждающаяся наличием антител в сыворотке крови или БАЛЖ; 3) изменения на рентгенограмме или ВРКТ, соответствующие ГП; 4) лимфоцитоз в БАЛЖ; 5) гистологические изменения, соответствующие ГП (если представлены); 6) позитивный провокационный тест. Дополнительные критерии: 1) двухсторонние хрипы; 2) снижение диффузионной способности лёгких; 3) артериальная гипоксемия. Диагноз ставился по наличию как минимум 4 основных и 2 дополнительных критериев и только после исключения других заболеваний со схожими проявлениями. Несмотря на предоставляемый этими критериями алгоритм диагностики, некоторые авторы указывали на сложность его применения в клинической практике (103,115), особенно если иметь дело с хронической формой заболевания, когда для исключения других ИЗЛ необходимо проводить гистологическое исследование.

Помимо развития критериев диагностики, существуют работы, описывающие разработку прогностических моделей ГП, математически рассчитывающих вероятность заболевания ГП на основании клинических проявлений и наличия специфических антител. Задачами модели было предложить такой вариант диагностики ГП, который значительно снижал бы необходимость инвазивных методов диагностики, в частности – гистопатологического исследования. В числе первых подобных работ было проведено исследование Lacasse, Selman и соавт. в 2003 году. (92) . В качестве основных параметров разрабатываемой прогностической модели были выделены: 1) контакт с антигеном; 2) наличие повторяющихся эпизодов заболевания; 3) появление симптомов ГП спустя 4-8 часов после воздействия антигена; 4) потеря массы тела; 5) крепитация на вдохе; 6) наличие антител в сыворотке крови. Также в публикации оговаривалась возможность классификации пациентов на имеющих активную форму заболевания и остаточную (не активную), разделяемых исчезновением лимфоцитов из БАЛ и наличием эмфизематозных или фиброзных изменений ткани лёгкого.

Необходимо заметить, что ранее предложенные критерии диагностики не были направлены на определение конкретной формы заболевания и носят скорее обобщающий характер и в основном применимы для острой или подострой формы ГП. Вероятнее всего это связано со сложностями дифференциальной диагностики ХГП и меньшим количеством исследований на данную тему. Предложенная Lacasse, Selman и соавт. прогностическая модель также была рассчитана только на острую и подострую форму заболевания.

В 2004 году, Selman в своей публикации впервые выделил отдельные диагностические критерии для каждой формы ГП (145):

-для острого ГП – 1) данные из анамнеза или серологические тесты, указывающие на наличие воздействующего антигена; 2) гриппоподобные симптомы; 3) увеличение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в БАЛ; 4) улучшение состояния пациента при прекращении воздействия антигена.

- для подострого ГП – 1) наличие воздействующего антигена и антител к нему в сыворотке; 2) Лимфоцитоз в БАЛ (более 50%); 3) Присутствие диффузных мелкоузелковых образований, симптома матового стекла и воздушных ловушек при ВРКТ

- хронический ГП – используются аналогичные критерии как и для подострой формы, но при ВРКТ вдобавок выявляются выраженные ретикулярные изменения, соответствующие фиброзу, а также применяются провокационные тесты на известные антигены (в случае если антиген неизвестен и для дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ), а также биопсия ткани лёгкого. Примечательно, что в данных критериях компьютерная томография не рекомендовалась для диагностики острого ГП, но стала нужным инструментом определения подострого и хронического ГП, что подчёркивает узкую направленность задач метода.

Однако некоторые исследования пациентов с ГП при помощи ВРКТ показали, что рентгенологические признаки, соответствующие одной из форм ГП, не являются строго специфичными и также могут проявляться в других формах. Например, в исследовании Remy-Jardin и соавт. указывалось, что мелкие очаги выявляются у 76% пациентов с подострой формой (у 16 из 21 пациентов), и у 33,3% пациентов с хронической формой (у 8 из 24 пациентов), также отмечалось, что симптом матового стекла определялся у 23 из 45 обследованных пациентов (51%) (129). Ещё одним примером можно привести исследование Adler и колл.: при исследовании хронического ГП у 62,5% (10 из 16) пациентов были выявлены мелкоочаговые изменения, соответствующие подострой форме, а симптом матового стекла был выявлен у 93,75% (15 из 16) пациентов, что является характерным признаком острого ГП (25). В некоторых более поздних исследованиях были получены схожие результаты, свидетельствующие о низкой специфичности симптомов ГП для каждой формы (103).

В 2009 году Lacasse и соавт. провели крупное многоцентровое исследование, поднимающее вопрос корректного распределения фенотипов ГП на острую подострую и хроническую формы, и предложившее новый способ классификации

на острую и хроническую формы (93). Для подтверждения правильности способа классификации было проведено статистическое распределение пациентов на кластеры, в которые выделялись пациенты со схожей симптоматикой, после чего кластеры объединялись согласно статистическим методам, в результате применения которых сформировались 2 кластера с максимально различными клиническими параметрами – в кластере 1 находилось большинство пациентов с острой формой заболевания, в кластере 2 – с подострой и хронической формой. В результате сопоставления обоих кластеров было сделано несколько предположений: 1) подострая форма является тяжело диагностируемой, и может считаться вариантом острой формы заболевания с несколько менее выраженными проявлениями. 2) при исключении подострой формы становится проще сопоставлять этиологические, патофизиологические и клинические аспекты заболевания между собой; 3) наблюдения, сделанные в ходе противопоставления кластеров, поддерживают теорию об отсутствии строгой последовательности перехода одной формы заболевания в другую. Согласно предложенной классификации, диагностика основывается на сочетании клинических проявлений, данных лёгочных функциональных тестов и результатов ВРКТ. Однако во время исследования не было проведено длительного наблюдения за пациентами, что не позволяет делать предположения о прогнозах и эволюции форм заболевания. Также, согласно исследованиям ВРКТ в рамках этого исследования, было выявлено, что у 91% пациентов во 2 кластере имелись уплотнения по типу матового стекла, а мелкоочаговые изменения присутствовали у 27% и у 24% пациентов в 1 и 2 кластерах соответственно, что также показывает низкую специфичность рентгенологических проявлений. Несмотря на весьма значительный вклад в решение вопросов классификации и диагностики ГП, а также показательные результаты исследования, изначальная классификация Richerson не утратила своего значения и продолжала использоваться в последующих работах. (54,113,147)

Некоторое время после исследования Lacasse уже существующие классификации и диагностические критерии заболевания не менялись, или вносились лишь незначительные изменения в сам алгоритм диагностики. В 2016 году Pereira и колл. также предложили изменить классификацию, исключив подострую форму заболевания, однако рассматривая её в рамках хронической формы, а не вариантом острой, как предлагал Lacasse и соавт (118). Причиной этого может быть общий признак – значительное время воздействия антигена, как при подострой, так и при хронической форме ГП. В новой классификации предлагалось ввести хроническую нефиброзную форму (подострую) и хроническую фиброзную форму. В этой классификации примечательны диагностические критерии, придающие большее значение тем методам диагностики, считавшиеся ранее дополнительными и служащими лишь для подтверждения диагноза – достаточно лишь обнаружить реакцию на конкретный антиген и выявить патологические изменения хотя бы в 2 предложенных методах диагностики – при ВРКТ-исследовании, изменения в БАЛЖ и гистологическое исследование. Классификация также даёт представления о вероятных исходах заболевания – из-за наличия фиброза, прогноз при хронической фиброзной форме весьма неблагоприятен.

Также заслуживает внимания классификация и критерии, описанная Vasakova и колл. в 2017 году (168). Классификация концентрирует внимание на сочетании клинических, рентгенологических и гистопатологических данных обследования, включает в себя острую/воспалительную и хроническую/фиброзирующую формы. Важным дополнением является предлагаемая усреднённая временная точка перехода острой формы в хроническую – при длительности проявления клинических или рентгенологических симптомов более 6 месяцев, заболевание обычно переходит в хроническую форму. Такой временной отрезок может иметь прогностическую ценность, так как отображает время, необходимое для развития изменений лёгочной паренхимы. Интересным также представляется введение термина “криптогенный ГП”, обозначающий подтверждённый диагноз ГП, однако

ассоциированный с заболеванием антиген остаётся неизвестным. Согласно некоторым исследованиям, это также негативно влияет на прогноз заболевания (122). Диагностическими критериями также являются различные сочетания клинических симптомов, КТ-картины, исследования БАЛЖ и гистологического исследования (или специфического провокационного теста), как метода верификации диагноза в сомнительных случаях.

Не менее важным введением в работе Vasakova и колл. было корреляция диагностических критериев и распределение пациентов по группам, отображающим вероятность наличия ГП, схожих с прогностической моделью Selman и соавт. в 2003 году – так, сочетание ВРКТ-признаков, подтверждение наличия реакции на антиген и лимфоцитоз БАЛЖ предполагало подтверждение диагноза ГП. Остальные группы – вероятный ГП, возможный ГП и маловероятный ГП – формировались в зависимости от полученных результатов ВРКТ, БАЛЖ и наличия реакции на антиген. Подтверждение или опровержение диагноза в спорных случаях также осуществлялось с помощью гистопатологического исследования.

Несколько схожие диагностические критерии были предложены в 2017 году Salisbury и соавт. – было также предложено разделение на острую и хроническую формы, однако большее внимание было уделено диагностическим критериям хронической форме ГП (136). В данных критериях резко выделяется роль ВРКТ-исследования: для постановки диагноза может быть достаточно наличия клинических проявлений, доказательства реакции на выявленный антиген и ВРКТ-признаки хронического ГП. Дополнительные методы исследования требуются при отсутствии или отрицательных результатах одной из диагностических процедур (анализ БАЛЖ, гистологическое исследование). Хотя и ВРКТ-исследование играло центральную роль в описанных критериях, авторы признавали, что остаётся весьма много вопросов, связанных с количеством и типом КТ-признаков, достаточных для диагностики хронического ГП. Также оговаривалось, что несмотря на все попытки

минимизировать необходимость гистологической верификации ГП, зачастую именно она становится единственным способом подтверждения диагноза.

Совместными усилиями членов Американского Торакального общества (ATS), Японского Респираторного общества (JRS) и Латиноамериканского Торакального общества (ALaT) в 2020 году были созданы клинические рекомендации и диагностические критерии ГП на основании систематического и мультидисциплинарного подхода к заболеванию (57). Новая классификация содержит в себе только 2 категории – клеточная (нефиброзная) и фиброзная формы, что должно значительно расширить спектр признаков, характерных для каждой формы, однако разделив их по признаку наличия или отсутствия фиброза. При этом была применена ранее рассматриваемая диагностическая модель, отображающая вероятность развития ГП относительно выявленных патологических изменений, схожая с клиническими рекомендациями по ИЛФ. Несколько позже, в 2021 году были выпущены рекомендации CHEST, дополняющие некоторые разделы рекомендаций ATS, в том числе критерии КТ-диагностики ГП, а также выделение больших и малых патогистологических критериев ГП (119).

Несмотря на попытки разработать классификацию, охватывающую все варианты клинического течения и исхода заболевания, ни одна из предложенных не была принята. Множественные варианты соответствующих диагностических критериев также не являются универсальными, и не дают ответы на все вопросы. Важно заметить, что одной из основных тенденций является постепенно возрастающая роль лучевых методов диагностики, вероятно объясняющейся возможностью уменьшить частоту инвазивных вмешательств. Изучение и предложение рентгенологических критериев позволит сделать значительный шаг вперёд в диагностике ГП.

1.3 Механизмы повреждения при гиперчувствительном пневмоните, формирование морфологического субстрата и сопоставимые с ним КТ-признаки.

Начальным звеном развития ГП является первичная аспирация провоцирующего антигена, последующее его попадание в нижние дыхательные пути и сенсибилизация. Оседая на стенках бронхиол и альвеол, антиген подвергается фагоцитозу с дальнейшим формированием антиген-презентирующих структур, представленных как МНС-I, так и МНС-II классов на поверхности фагоцитов (в основном – макрофагов и дендритных клеток), после чего следует реакция с Т- и В-лимфоцитами и выделение ими специфических антител класса IgG и IgM, инициирующие иммуновоспалительную реакцию. Выделение иммуноглобулинов класса IgM и IgG, приводит к формированию иммунных комплексов в просвете альвеол, что соответствует III типу реакции гиперчувствительности.

При дальнейшем поступлении антигена в бронхиолы происходит накопление иммунных комплексов, что ведёт к активации системы комплемента (через C3 и C5-фрагменты), повышению проницаемости сосудов и привлечение большого количества гранулоцитов и фагоцитов в бронхиолы и альвеолы посредством выделения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) и хемокинов (MIP-1 α , MCP-1), объясняющие формирование воспалительного инфильтрата (преимущественно содержащего нейтрофилы и макрофаги) в просветах мелких дыхательных путей и перибронхиолярном интерстиции. Привлечённые гранулоциты и фагоциты также повреждают стенки бронхиол собственными цитотоксическими соединениями. Это приводит к усилению неспецифической воспалительной реакции и развитию бронхиолита. Также повреждением стенок альвеол может объясняться отложения фибриновых комплексов в окружающем интерстиции и внутри просветов альвеол. Как указывается в исследовании Nagiri и соавт. отложения фибриновых комплексов являются частью паттерна диффузного альвеолярного повреждения, однако других характерных признаков этого паттерна – присутствие атипичных пневмоцитов и

гиалиновых мембран, а также пролиферация фибробластов – не было выявлено (79).

Повышение числа нейтрофилов отмечается вплоть до 24 часов после контакта с антигеном. Вместе с накоплением нейтрофилов параллельно происходит рост числа Т-лимфоцитов в лёгких, однако темп роста последних гораздо ниже по сравнению с нарастанием числа нейтрофилов. Значительное повышение количества лимфоцитов происходит спустя 48-96 часов после контакта с антигеном (64). Накопление лимфоцитов может быть связано как с локальным увеличением их пролиферации, так и с привлечением Т-лимфоцитов из крови посредством лимфокинов, вырабатываемых макрофагами. Аккумулирующиеся недифференцированные CD4⁺ лимфоциты в лёгких проходят дифференцировку в Т-хелперные клетки 1 типа в результате действия интерлейкина-12 (вырабатываемого макрофагами и дендритными клетками) и интерферона – γ (вырабатываемого нейтрофилами в небольшом количестве) на ряд рецепторных комплексов на поверхности Т-лимфоцитов (STAT4, T-bet, GATA-3) (27). Дифференцированные CD4⁺ Т-хелперы 1 типа начинают выделять большое количество ИЛ-12, ФНО- α и ИФ- γ , являющиеся провоспалительными медиаторами и увеличивающие пролиферацию Т-лимфоцитов, а ИФ- γ также обеспечивает хемотаксис и активацию макрофагов. Помимо CD4⁺ клеток определяется пролиферация значительного количества популяции CD8⁺ лимфоцитов, в дальнейшем дифференцирующиеся в цитотоксичные Т-лимфоциты. Вышеописанные клетки составляют основу мононуклеарного воспалительного инфильтрата, одним из проявлений которого является формирование гранулём, что соответствует IV типу реакций гиперчувствительности и считается одним из основных гистологических признаков подострой формы ГП. Определённую роль в этом также играет апоптоз гранулоцитов, скапливающихся в большом количестве в паренхиме лёгкого, и альвеолярного эпителия – высвобождающиеся при этом хемокины влияют на функцию дендритных клеток, провоцирующих всё большее привлечение клеток иммунитета в ткани лёгкого (169). В исследовании антигенов

микобактерий и шистосом, проведенном Chensue и соавт. указывается, что на формирование гранулём влияют и цитокины, относящиеся к Т-хелперам 2 типа – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, влияющие на пролиферацию В-лимфоцитов, являющихся важной составляющей частью гранулём, и также могут служить маркёром хронизации процесса (42).

Переход в хроническую форму ГП сопряжён с несколькими выраженными изменениями цитокинового профиля и лимфоцитов. Причиной хронизации процесса может быть длительно текущее воздействие антигена (более 2 лет (30)) и следующее за ним истощение возможностей пролиферации новых иммунных клеток, в частности – лимфоцитов всех типов. Отмечается значительное уменьшение количества CD4+ лимфоцитов, и в большей степени - CD8+ лимфоцитов, что выражается незначительным увеличением соотношения CD4/CD8 лимфоцитов в БАЛЖ. Помимо этого, важнейшим фактором развития фиброза является смена программы дифференцировки Т-хелперов на Th2-тип. Точные причины переключения Th1 на Th2-тип по-прежнему неясны – это может быть понижение числа лимфоцитов, что ведёт к снижению активности Th1- цитокинов, ингибирующих дифференцировку лимфоцитов в Th2-тип и активность соответствующих цитокинов; понижение количества вырабатываемого ИЛ-12 – в исследовании Raymond было сделано предположение о регулирующей функции ИЛ-12 и ИЛ-23: их недостаточная выработка при активации Toll-like рецептора на антигенпрезентирующей клетке ведёт к понижению выработки ИФ- γ и смещению дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в сторону Th2-типа (128). В этом же исследовании было сделано предположение о роли Notch – рецепторов антигенпрезентирующих клеток в регуляции типа дифференцировки Т-хелперов: при блокировке этих рецепторов антителами, дифференцировка лимфоцитов также смещалась в сторону Th2-типа.

Смена типа иммунного ответа на Th2-опосредованный ведёт к продукции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, основными регуляторами фибропролиферации в ткани лёгкого и формирования макромолекул внеклеточного

матрикса. ИЛ-4 и ИЛ-13 также являются цитокинами, влияющими на дифференцировку Т-хелперов. Вспомогательную функцию осуществляют Т-лимфоциты, дифференцировавшиеся по Th17 пути. Th17 лимфоциты выделяют ИЛ-17А и F, ИЛ-21, ИЛ-22, ФНО- α , ИЛ-6 и ГМ-КСФ. Основными цитокинами являются ИЛ-17А и ИЛ-22 – ИЛ-17А отвечает за активацию миофибробластов в стенке бронхов, а ИЛ-22 отвечает за пролиферацию альвеолярного эпителия, который содержит большое количество факторов роста фибробластов (ФНО- α , трансформирующий фактор роста β , соединительнотканый фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1)(113). Также некоторым изменениям подвергаются сами лимфоциты – изменяется экспрессия ряда рецепторов (например, CXCR3 меняется на CXCR4), изменяется количество лимфоцитов с различными типами Т-клеточных рецепторов – понижение числа $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, ингибирующих фибропролиферацию и увеличение количества $\alpha\beta$ Т-клеток, отвечающих за её стимуляцию (30).

Нейтрофилы также имеют большое значение в развитии фиброзирующего процесса. Хемотаксис большого количества нейтрофилов на данном этапе осуществляется с помощью металлопротеаз (ММР-8 и ММР-9), содержащихся в нейтрофилах и расщепляющих коллагеновые составляющие внеклеточного матрикса, высвобождая пролин-глиниц-пролиновый пептид, описываемый как сильный хемоаттрактант для нейтрофилов. (69). Помимо повреждения эпителия стенок альвеол и бронхиол, инициирующие процессы заживления, нейтрофилы также продуцируют значительное количество ИЛ-17А, усиливающего пролиферацию миофибробластов.

Развитие лёгочного фиброза описал Pardo и Selman в 2002 году на примере идиопатического лёгочного фиброза, однако эти механизмы также применимы и к хроническому ГП (114):

- Миграция фибробластов в зону повреждения – несмотря на то что это стандартный процесс при заживлении повреждения, при лёгочных процессах фиброзирования он происходит гораздо быстрее, в основном за счёт выделения

больших количеств тромбоцитарного фактора роста и экспрессии рецепторов к ним у мезенхимальных клеток, находящихся рядом с повреждённым участком эпителия альвеол. Несколько меньшее участие принимает в процессе миграции фибробластов фактор роста нервов.

- Пролиферация фибробластов в зоне повреждения – активность фибробластов также усилена за счёт множества медиаторов помимо ИЛ-4 и ИЛ-1,3 например повышение и синергичное действие инсулиноподобного фактора роста-1 и трансформирующего фактора роста – β (находящихся в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках), повышение активности α -1-антитрипсина также стимулируют пролиферацию фибробластов. α -1-Антитрипсин также является протективным фактором, не позволяющий нейтрофилам расщеплять внеклеточный матрикс.

- Дифференцировка фибробластов в миофибробласты - после миграции и попадания в область повреждённого эпителия, фибробласты становятся миофибробластами и начинают активно синтезировать белки и стягивать края раны, как и при обычном ранении, однако их количество значительно больше. На дифференцировку миофибробластов влияет трансформирующий фактор роста – β (и опосредованно – гранулоцит/макрофаг-колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), воздействуя на выработку гладкомышечного актина в составе фибробласта.

При обычном заживлении ран процесс останавливается на апоптозе миофибробластов в ране, однако при фиброзе лёгкого процесс апоптоза значительно замедляется, вероятно из-за отсутствия определённых цитокинов. Ещё одним результатом фиброзного процесса в лёгочной паренхиме является индукция апоптоза эпителиального покрова альвеол и разрушение его базальной мембраны (с помощью металлопротеиназ ММР-2 и ММР9), что делает невозможной любую регенерацию эпителия. В исследовании Barbas-Filho и соавт. в 2001 году был рассмотрен вариант апоптоза пневмонитов 2 типа как ключевого звена патогенеза лёгочного фиброза (28). Исследование продемонстрировало, что у пациентов с ИЛФ были выявлены признаки апоптоза пневмоцитов 2 типа в интактных

альвеолах, что приводило к дефициту сурфактанта, коллапсу альвеол и выраженному расширению альвеолярных ходов, что являлось основой структурной деформации паренхимы лёгкого. К аналогичным выводам пришли и Jinta с колл. в 2010 году (86).

Помимо пролиферации фибробластов и миофибробластов, ещё одним важным компонентом фиброза лёгкого является внеклеточный матрикс, активно продуцирующийся фибробластами и состоящий преимущественно из коллагена, желатина и некоторых других компонентов соединительной ткани. Из них в дальнейшем формируются коллагеновые фибриллярные структуры, составляющие морфологическую основу фиброзной ткани в паренхиме лёгкого. Одним из наиболее вероятных факторов значительного количества внеклеточного матрикса является нарушение работы ферментов, регулирующих его рост, таких как металлопротеиназы и ингибиторы металлопротеиназ.

Патогенез ГП у курильщиков имеет свои особенности. Так, у курящих пациентов наблюдается более низкая концентрация специфических антител, что, по-видимому, связано с никотином. Никотин уменьшает активность альвеолярных макрофагов и понижает пролиферацию лимфоцитов, что делает воспалительную реакцию значительно менее выраженной, чем у некурящих пациентов. Однако у таких пациентов можно наблюдать более раннее развитие фиброза, чем у некурящих. Такой эффект можно объяснить активацией никотиновых ацетилхолиновых рецепторов $\alpha 7$ на мембранах лимфоцитов – у Th1 и Th17 лимфоцитов активность понижается, что также влияет на их способность ингибировать Th2 – лимфоциты, отвечающих за процессы фибропролиферации. (109).

Множественные диагностические критерии ГП были предложены для снижения частоты инвазивных методов диагностики, однако несмотря на предлагаемые варианты обследования пациентов с ГП, ни один неинвазивный метод диагностики не предлагает достаточной чувствительности и специфичности, необходимой для верификации заболевания. Необходимость применения

гистопатологического исследования возрастает по мере прогрессирования заболевания – при затяжном течении заболевания и в особенности при наличии лёгочного фиброза дифференциальная диагностика ГП с другими интерстициальными заболеваниями может быть невозможной без исследования биоптата лёгкого. Также гистопатологическое исследование необходимо при невыявленном антигене, вызывающего заболевание из-за отсутствия подтверждения провокационными тестами. Наиболее действенным и эффективным способом забора биоптата считалась открытая биопсия лёгких – вероятно из-за возможности более широкого выбора места забора образцов ткани – однако последние клинические рекомендации указывают на трансбронхиальную криобиопсию, как на более безопасный метод забора гистологического материала, при этом информативность полученных образцов сопоставима с получаемыми при открытой биопсии (57). Решение об открытой биопсии может быть принято только консилиумом врачей, и после получения результатов всех проведённых диагностических процедур. Учитывая, что в различных отделах лёгких могут происходить процессы, соответствующие разной степени развития заболевания, во избежание ошибок патоморфологического диагноза целесообразно производить забор биоптата в обоих лёгких для подтверждения наличия изменений, соответствующих ГП. Так например, в исследовании Trahan и колл. в серии из 15 пациентов с ХГП, у 2 пациентов были обнаружены признаки ХГП в одном лёгком и признаки, неотличимые от ОИП/ИЛФ в противоположном лёгком (167).

Гистологические исследования при острой форме ГП достаточно редко проводятся из-за отсутствия необходимости морфологической верификации – схожесть проявлений ГП с инфекционными или токсическими поражениями лёгких позволяет предположить ГП только при наличии высокой настороженности врача в отношении данного заболевания, а быстрое прогрессирование и переход в подострую форму не позволяет вовремя провести патогистологическое исследование.

Основными морфологическими особенностями острой формы ГП является преимущественно нейтрофильный инфильтрат, расположенный в перибронхиальном и периваскулярном интерстиции; агрегаты гистиоцитов и отложения фибрина в интерстиции и внутри альвеол (что также считается одним из признаков организующей пневмонии). Отмечались также изменения в сосудах в виде незначительного утолщения и уплотнения интимы.

Подострая форма ГП изучена лучше по сравнению с острой формой, и проявляется классической триадой признаков на гистологическом исследовании: 1) мононуклеарный интерстициальный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, также присутствует незначительное количество нейтрофилов и эозинофилов; 2) хронический бронхиолит, характеризующийся распространением мононуклеарного инфильтрата в стенку бронхиол; 3) формирование гранулём. Гранулёмы являются неказеозными (кроме случаев, когда антигеном являются бактерии рода *Mycobacterium*), состоят преимущественно из эпителиоидных клеток, располагаются преимущественно в стенках и просвете бронхиол, альвеол, иногда в стенках сосудов. В структуре гранулём иногда могут обнаруживаться холестероловые и гиалиновые включения. Размер гранулём может зависеть от типа вдыхаемого антигена, чаще всего он составляет менее 150 нм. В основном гранулёмы сформированы не до конца, и часто можно видеть только скопление эпителиоидных клеток в стенках бронхиол. В исследовании Castonguay и соавт. описывалось примерно равное соотношение гранулём и эпителиоидных клеток у пациента – соответственно в 84% и 78% случаев гранулёмы обнаруживаются в просветах альвеол, а в 81% и 77% – в интерстиции (40). Дополнительными признаками подострой формы могут быть островки грануляционной ткани внутри просвета альвеол, возникающих во время процесса регенерации стенок альвеол и бронхиол, что является частью паттерна организующей пневмонии.

Характерные проявления хронической формы ГП описываются как сочетание триады признаков подострой формы ГП и появление фиброзных изменений в

лёгком. Характерная гистопатологическая картина ГП состоит из хронической фиброзной интерстициальной пневмонии, наличия паттерна бронхиолоцентрического фиброза и присутствие гранулём и/или бронхиолита. Одной из особенностей хронического ГП можно отметить наибольшую вариативность проявлений заболевания, выражающаяся в большом количестве возможных сочетаний.

Наиболее часто встречающиеся паттерны, дополняющие классическую триаду при подостром ГП, являются: фиброзная форма неспецифической интерстициальной пневмонии; обычная интерстициальная пневмония и перибронхиоларный интерстициальный фиброз. Чаще всего встречаются комбинации различных паттернов.

Паттерн фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии – характеризуется наличием перибронхиального, как правило гомогенного, интерстициального фиброза, распространяющегося на стенки альвеол (приводящих к их утолщению), однако без значительной деформации паренхимы лёгкого. В ряде случаев в просветах альвеол могут наблюдаться агрегации макрофагов.

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии подразумевает под собой неоднородный интерстициальный фиброз, резко отграниченный от интактной паренхимы лёгкого, распространяющийся перибронховаскулярно от периферии к внутренним отделам лёгкого; зоны фиброза преимущественно состоят из пролиферирующих фибробластов, миофибробластов и окружающих коллагеновых волокон. Также может присутствовать воспалительный инфильтрат, вероятно зависящий от прогрессирования заболевания – чаще всего это мононуклеарный инфильтрат из Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и гистиоцитов, однако может также наблюдаться и нейтрофильный инфильтрат (82). Воспалительные изменения могут проявляться и гиперплазией эпителия и пневмоцитов II типа, вероятно возникающего вследствие компенсаторной реакции на апоптоз клеток эпителия в альвеолах. Часто можно увидеть фокусы фибробластов располагающихся по краям участков фиброзной ткани – изначально

представленных грануляционной тканью, постепенно трансформирующейся в фиброзную. (23)

Образование большого количества фиброзных волокон, приводящих к значительной деформации паренхимы лёгкого, известен как симптом сотового лёгкого – патологическое расширение мелких дыхательных путей вследствие разрастания фиброзных волокон и последующего коллапса альвеол характеризуется как микроскопический тип сотового лёгкого. Гистологически симптом может описываться как множество воздушных кист различного размера, изнутри выстланных бронхиолярным эпителием, разделённых как толстыми фиброзными тяжами, так и сохранившимся бронхиолярным эпителием. В просвете кист обнаруживаются множественные клетки воспаления, слизь, иногда гигантские эпителиоидные клетки. При увеличении размера указанных расширений проявляется макроскопический тип сотового лёгкого, определяемого невооружённым глазом и при ВРКТ-исследовании.

Паттерн бронхиолоцентрического интерстициального фиброза характеризуется перибронхиолярным разрастанием фиброзных волокон вдоль бронхиол и их распространением в стенку бронхиол и альвеол, способных стать причиной облитерации бронхиол; воспалением бронхиол и/или альвеол и перибронхиолярной метаплазией эпителия бронхиол, выражающийся в присутствии бронхиолярного эпителия, снаружи покрывающего фиброзные разрастания вдоль стенки альвеол. Помимо эпителия, гладкомышечные волокна также могут подвергаться подобной метаплазии (46).

Также относительно часто встречающимся паттерном (до 30% (159) – 80% (160)) является паттерн организующей пневмонии, морфологическим субстратом которого является наличие фокусов грануляционной ткани в просвете мелких бронхиол, содержащей клетки воспаления, а также фибриновые включения. Из-за высокого содержания фибрина и активации фибробластов начинаются процессы организации указанных фокусов, постепенно замещая грануляционную ткань на плотную фиброзную, что становится основой интралюминального фиброза.

Описанный паттерн имеет большое сходство с фибробластными фокусами, являющимися частью паттерна ОИП, однако есть несколько различий в количестве фокусов грануляционной ткани, происхождении фибробластных фокусов на фоне длительно текущего фиброзного процесса, а также слабой связи с прилежащей лёгочной тканью при организующей пневмонии (23).

Важным паттерном фибропролиферации является образование спаек между фокусами фиброзного воспаления, формирующими взаимосвязанную сеть из фиброзных волокон. В исследовании Takemura и соавт. данный паттерн характеризуется как один из наиболее часто встречаемых – до 81,3% (159). В этом же исследовании указывается, что формирование спаек случается в основном между респираторными бронхиолами и междольковыми перегородками.

Менее распространённой патоморфологической особенностью хронического ГП являются эмфизематозные изменения, выражающиеся в формировании как тонкостенных воздушных кист с эпителиальной выстилкой, так и кист с толстыми стенками, усиленными коллагеновыми волокнами (159). Чаще всего кисты и эмфизематозные изменения отмечаются у пациентов с хронической формой ГП и имеющим этиологический вариант “лёгкое фермера” – в 48% случаев (156) – и у пациентов – курильщиков или бросивших курение (149).

В новых клинических рекомендациях можно выделить несколько ключевых признаков нефиброзной и фиброзной форм ГП. Для типичной нефиброзной формы ГП наиболее характерно интерстициальное воспаление стенок альвеол и бронхиол, преимущественно лимфоцитарного характера, а также наличие гранулём и/или гигантских многоядерных клеток и бронхиолит. Для сопоставимой с ГП патогистологической картины характерно воспаление стенок бронхиол и альвеол, характер инфильтрата также является лимфоцитарным, однако гранулёмы отсутствуют. Для типичной фиброзной формы ГП характерно наличие фиброзной интерстициальной пневмонии, аналогичной таковой при НСИП, ОИП или неклассифицируемом фиброзе, перибронхиолярной метаплазией, а также наличием гранулём. Картина, сопоставимая с фиброзным ГП включает в себя наличие

фиброзной интерстициальной пневмонии и перибронхиолярной метаплазии, альтернативой может быть наличие фиброзной интерстициальной пневмонии в одной доле, и наличие признаков сопоставимых с нефиброзным ГП в других долях. Малые диагностические критерии являются схожими во всех патогистологических вариантах ГП, к ним относятся организующая пневмония, пенистые макрофаги и дополнительные структуры, такие как холестериновые бляшки и кристаллы оксалата кальция. Важно отметить, что классическая триада признаков при типичной гистологической картине ГП любой формы (гранулёмы, бронхиолит и интерстициальная пневмония) встречаются нечасто - от 5,6% при нефиброзной фенотипе, и до 19,2% при фиброжном фенотипе (19).

Для пространственной визуализации морфологических изменений при ГП наиболее целесообразным методом считается высокоразрешающая компьютерная томография. ВРКТ предоставляет возможность с большой точностью определять патологические изменения как респираторной части лёгких, так и интерстициальных изменений. Польза ВРКТ в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких описывалась в исследовании Sreaton и колл., где рассматривался вклад ВРКТ в диагностику ИЗЛ – было отмечено, что основной диагноз, предлагаемый перед ВРКТ–исследованием, менялся в 58% случаев после применения ВРКТ–исследования (у 204 из 354 обследованных пациентов), а в 47% случаев основной диагноз, поставленный после ВРКТ-исследования не рассматривался как возможный вариант при дифференциальной диагностике перед ВРКТ (144). В рамках ГП исследования проводились в разное время – так, Lynch и соавт. в 1992 году провели исследование чувствительности метода ВРКТ, а также сравнение со стандартной рентгенографии. По результатам исследования чувствительность ВРКТ составила 45% (патология была выявлена у 5 пациентов из 11) (83). Более современные исследования приводят схожие показатели – исследование Verrastro и соавт. оценивает чувствительность ВРКТ в среднем 49%, специфичность – 83% для ГП (170). В этом же исследовании указывается, что

изучение собранных клинических данных пациента значительно увеличивает чувствительность ВРКТ – до 75-100%.

Основные КТ-признаки ГП также зависят от формы заболевания и отражают характерные для этих форм морфологические особенности. Однако все КТ-признаки ГП могут проявляться при любой форме заболевания, в зависимости от текущего патологического процесса в какой-либо конкретной зоне лёгочной ткани

Для острой формы ГП наиболее характерным и выраженным проявлением являются билатеральные участки уплотнения по типу матового стекла – участки характеризуются сочетанием увеличения плотности лёгочной ткани за счёт экссудата и находящегося в альвеолах воздуха, на фоне уплотнений определяются стенки бронхов и сосуды. Уплотнения могут быть в виде диффузных обширных участков или центрилобулярных очагов (97). Участки уплотнения по типу матового стекла отображают наличие воспалительного инфильтрата, в случае острого ГП – наличие нейтрофильного и гистиоцитарного инфильтрата преимущественно в периальвеолярном и перибронхиолярном интерстиции, и в меньшей степени – в просветах альвеол и бронхиол. Менее выраженными КТ-признаками острой формы являются участки консолидации лёгочной ткани, являющиеся отображением наличия грануляционной ткани и фибриновых сгустков в просвете альвеол (часть паттерна организующей пневмонии), и утолщения междольковых перегородок, также являющихся элементом воспалительного процесса в интерстиции. Также в ряде наблюдений описывается увеличение лимфатических узлов средостения, наиболее вероятно реактивного характера (8).

Основным проявлением подострой формы является наличие множества диффузно расположенных мелких центрилобулярных очагов в обоих лёгких, плотность которых равна плотности уплотнений по типу матового стекла, соответствующие мононуклеарному перибронхиальному интерстициальному инфильтрату и хроническому бронхиолиту. Точно также, как и при острой форме ГП, могут присутствовать участки консолидации, соответствующие паттерну организующей пневмонии, возможно увидеть отдельные участки матового стекла.

Несмотря на практически одинаковые проявления острой и подострой форм на ВРКТ, есть существенная разница в объёме поражённой лёгочной ткани – например в исследовании Tateishi и соавт. указывалось на меньший объём поражения паренхимы лёгких при подострой форме заболевания (55,3% от общего объёма лёгочной паренхимы при подострой форме, и 87,0% объёма - при острой). (163). Ещё одним важным рентгенологическим признаком подострой формы является мозаичная перфузия (или мозаичная плотность) паренхимы лёгких. Она характеризуется неоднородным чередованием плотности лёгочной паренхимы, имеющей очертания географической карты и проявляющаяся при проведении КТ-исследования на вдохе. Данный признак появляется при нарушениях бронхиальной проводимости обструктивного типа – понижение газообмена в поражённых долях приводит к локальной вазоконстрикции внутри этих долек, что в свою очередь ведёт к понижению плотности паренхимы в пределах долики. Ещё одним ярким выражением мозаичной перфузии являются воздушные ловушки. При проведении КТ-исследования на выдохе можно увидеть неравномерное изменение плотности лёгочной паренхимы – при бронхиальной обструкции поражённые долики сохраняют низкую плотность из-за оставшегося в них воздуха, в то время как плотность окружающей лёгочной ткани значительно увеличивается. Вид мозаичной плотности, сочетающий в себе воздушные ловушки, уплотнения по типу матового стекла и интактную лёгочную ткань обозначается в литературе как “headcheese sign”, отображающий смешанный воспалительный и бронхообструктивный процесс вследствие бронхиолита. Для установления этого признака в некоторых случаях достаточно выявить участок пониженной плотности и уплотнения по типу матового стекла, например при обширных поражениях лёгкого, когда нормальная лёгочная паренхима может не определяться (89). При подострой форме также можно наблюдать тонкостенные кисты в лёгких (в 13% случаев), возникающих вследствие бронхиальной обструкции (66). В отдельных случаях отмечается наличие воспалительных изменений со стороны плевры (11).

Хроническая форма ГП имеет наибольшее число вариантов сочетания патоморфологических особенностей и, соответственно, такое же множество рентгенологических проявлений при ВРКТ. Стандартными признаками хронического ГП при ВРКТ являются множественные двухсторонние ретикулярные уплотнения, отображающие текущие процессы фиброзирования лёгочной паренхимы, множественные тракционные бронхоэктазы, вызванные деформацией перибронхиального интерстиция вследствие фиброза, и при прогрессировании процессов фиброза – симптом сотового лёгкого, отображающее завершающий этап структурной деформации лёгочной паренхимы и определяемый при ВРКТ как наличие множества, расположенных преимущественно по периферии в нижней и средней долях лёгких мелких воздушных кист, объединённых в своеобразные кластеры. Вместе с указанными признаками можно видеть проявление других форм ГП – центрилобулярные очаги, объясняющиеся не только наличием перибронхиолярного клеточного инфильтрата, но и развитием бронхиолоцентрического интерстициального фиброза; уплотнения по типу матового стекла, также обусловленные наличием воспалительного инфильтрата внутри альвеол и интерстициальной ткани и возникающие как сопутствующая процессам фиброза особенность, так и при обострениях хронического ГП; могут присутствовать кисты и эмфизематозные изменения – в основном в сочетании с участками матового стекла, а также консолидация. В последние годы наиболее важным дифференциально-диагностическим рентгенологическим признаком ХГП предлагается мозаичная плотность паренхимы лёгкого – в ряде работ был сделан вывод, что мозаичная перфузия, и в частности “headcheese sign” являются часто встречающимися признаками (149), и высокоспецифичными для хронической формы ГП особенно при сравнении с ИЛФ (29). Данное предположение также было отображено в относительно недавно изложенных диагностических критериях ГП (57,105). Так же как при острой форме, в некоторых случаях может наблюдаться лимфаденопатия средостения (8).

ВРКТ-признаки нефиброзной и фиброзной форм ГП также различаются. Среди основных признаков типичного нефиброзного ГП можно выделить признаки инфильтрации лёгочной ткани – симптом матового стекла и мозаичная плотность, а также признаки патологии мелких дыхательных путей – диффузно распределённые центрилобулярные очаги и симптом воздушных ловушек (57). Рекомендации 2021 года в дополнение к этим признакам выделяют симптом “headcheese sign” (в современной литературе называемый симптомом трёх плотностей). ВРКТ-картина, сопоставимая с ГП включает в себя диффузно распространённые зоны матового стекла, зоны консолидации и наличие воздушных кист. В рекомендациях 2021 года также внесены не связанные между собой нераспространённые центрилобулярные очаги и симптом мозаичной плотности (119). ВРКТ-картина типичного фиброзного ГП характеризуется сочетанием признаков фиброза в виде выраженных ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов и возможно сотового лёгкого с центрилобулярными очагами и симптомом мозаичной плотности – в частности симптомом трёх плотностей (57). При этом в рекомендациях 2021 признаками фиброза на компьютерной томографии является либо сочетание симптома матового стекла и/или ретикулярных изменений с тракционными бронхоэктазами, либо наличие сотового лёгкого, либо уменьшение объёма лёгочной ткани (119). ВРКТ-картина, сопоставимая с фиброзным ГП является сочетание фиброза лёгочной ткани и признаков, аналогичных сопоставимой с нефиброзным ГП ВРКТ-картине.

Типичным распределением признаков ГП считается верхняя и средняя доли обоих лёгких, со смешанным периферическим и перибронховаскулярным анатомическим распределением, что рассматривается как важная отличительная особенность ГП при диагностике с другими ИЗЛ, однако ряд исследований указывает, что признаки могут выявляться и в нижних долях лёгких, несмотря на предрасположенность к верхней и средней долям, особенно при хронической форме ГП (26,150,163).

Таким образом, морфологические и рентгенологические признаки каждой из форм ГП не имеют какого-либо патогномичного значения, имеют низкую специфичность и сильно зависят от времени, прошедшего с начала развития заболевания. Это имеет наибольшее значение в особенности при фиброзирующей форме ГП, где могут обнаруживаться патоморфологические и рентгенологические признаки всех форм ГП. Следовательно, дифференциальная диагностика ГП зачастую представляет значительные сложности, особенно при необходимости дифференцировать ИЗЛ.

1.4 Диагностика и дифференциальная диагностика гиперчувствительного пневмонита

В настоящее время универсального диагностического алгоритма для ГП не существует. Помимо низкой специфичности проявлений заболевания практически при любой диагностической процедуре, основной проблемой является высокая вариабельность сочетаний признаков ГП, не позволяющая использовать какой-либо стандартизированный подход к диагностике ГП. Вследствие данных затруднений наиболее целесообразным было принято использование диагностических моделей, основанных на вероятности и достоверности диагноза ГП, выражаемой в процентах: $\leq 90\%$ - достоверный диагноз ГП, 80-89% – высокая вероятность ГП, 70-79% – средняя вероятность ГП, 51-69% – диагноз ГП маловероятен (57). Ключевыми диагностическими факторами, имеющими наибольший вес в данной диагностической модели ГП, являются: 1) доказанное наличие реакции на причинный антиген, 2) ВРКТ-картина, соответствующая ГП, 3) наличие лимфоцитоза в БАЛЖ свыше 30% и 4) гистопатологического паттерна, характерные для ГП. При наличии всех вышеописанных факторов, диагноз ГП может считаться подтверждённым, а в случае отсутствия признаков ГП при каком-либо исследовании, вероятность наличия ГП рассчитывается в зависимости от присутствия или отсутствия реактивности к антигену, данных ВРКТ, лимфоцитоза в БАЛЖ и результатов биопсийного исследования. Роль ВРКТ в данной диагностической модели сводится к инициации процедуры диагностического

алгоритма – при наличии признаков ИЗЛ при ВРКТ ГП становится одним из вероятных диагнозов, и дальнейший дифференциально-диагностический поиск может выявить это заболевание.

Дифференциально-диагностический ряд при заболевании ГП весьма разнообразен и зависит от текущей формы заболевания. Диагностика острой формы ГП зачастую не представляет значительной сложности, так как практически всегда острой реакции респираторных отделов лёгких предшествует какой-либо контакт с большим количеством антигена и, соответственно, уменьшение реакции при прекращении воздействия на антиген. В сочетании с наличием двухсторонних уплотнений по типу матового стекла в лёгких при ВРКТ и лимфоцитозом при исследовании БАЛЖ, диагноз практически не вызывает сомнений. При необходимости дифференциальный диагноз проводится с пневмониями различного генеза – в случае если антиген не был обнаружен, бронхиальной астмой – при наличии хрипов при физикальном осмотре, синдромом токсической органической пыли – заболевании, также часто встречающимся у фермеров.

При длительном течении заболевания и развитии фиброза неинвазивная диагностика хронического ГП становится крайне сложной процедурой – антиген становится гораздо сложнее найти, степень выраженности реакции на предполагаемый антиген значительно уменьшается или полностью отсутствует, лимфоцитоз при исследовании БАЛЖ также может быть слабо выраженным (особенно у курильщиков), а признаки фиброза при ВРКТ отличаются весьма низкой специфичностью – в подавляющем большинстве при таких случаях становится необходимым применение биопсийного исследования ткани лёгкого. Наиболее сложная дифференциальная диагностика хронического ГП проводится с интерстициальными заболеваниями лёгких, также проявляющиеся фиброзом – в частности с обычной интерстициальной пневмонией/идиопатическим лёгочным фиброзом, фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонией, саркоидозом и некоторыми системными соединительнотканными заболеваниями с поражением лёгких. Из них обычная интерстициальная пневмония/идиопатический

лёгочный фиброз представляет наибольший интерес из-за большой схожести клинических, радиологических и патоморфологических особенностей. Хронический ГП с ОИП-паттерном имеет схожие патоморфологические признаки с ОИП/ИЛФ – наличие сотового лёгкого, тракционных бронхоэктазов, возможно преобладание изменений в базальных отделах лёгких, перилобулярный фиброз, наличие интерстициальных инфильтратов и фокусов фибробластов. Однако даже учитывая схожесть с ИЛФ, существуют определённые морфологические признаки, позволяющие различать ХГП с ОИП-паттерном и ОИП/ИЛФ. Одним из наиболее ярких признаков может считаться наличие гранулём и гигантских эпителиоидных клеток, которые отсутствуют в случае с ОИП/ИЛФ, как демонстрировалось в ряде исследований (160; 175), однако необходимо заметить, что гранулёмы могут отсутствовать при длительном прогрессировании ХГП. Остальные признаки могут присутствовать как в случае с ХГП, так и при ИЛФ, однако в разном соотношении по данным различных исследований – перибронхиолярная метаплазия более характерна для ХГП – соотношение числа фокусов метаплазии при ХГП и ОИП/ИЛФ составляет 1,32 см² и 0,31 на см² соответственно (176); различное количество фибробластных фокусов – при ОИП/ИЛФ оно составляет 3,3 фокуса на см², при ХГП с ОИП-паттерном – 1,1 на см² (176). Локализация фиброзных изменений также различается – преимущественно субплевральное распределение более характерно для ОИП/ИЛФ – в 78 случаев, при ХГП – в 28 (150). Существуют разные данные относительно центрилобулярного и перибронховаскулярного распределения фиброза – ранее указывалось, что оно наиболее характерно при ХГП – в 100% случаев (22 из 22 пациентов) при ХГП, и в 46% случаев при ОИП/ИЛФ (147), однако недавнее исследование указывает, что бронхиолоцентрический фиброз может быть также характерен и при ОИП/ИЛФ – у 75% пациентов с бронхиолоцентрическим фиброзом был установлен диагноз ОИП/ИЛФ (72 пациента из 96) (161). В исследовании Taketura и колл. симптом сотового лёгкого описывается как преобладающий при ОИП/ИЛФ – 77%, в то время как при ХГП с ОИП-паттерном – до 59% (147). Считается, что при ХГП более характерно преобладание симптома сотового лёгкого в срединных отделах лёгких, однако

некоторые исследования описывают, что чаще всего симптом сотового лёгкого выявлялся в нижних долях при ХГП, как и при ОИП/ИЛФ (26). Одно из исследований в рамках новых диагностических рекомендаций указывает, что при фГП и ОИП/ИЛФ также различается локализация фибробластных фокусов – при фГП наиболее характерным является расположение в стенках терминальных бронхиол, а при ОИП – в стенках сот (19).

Наряду с патоморфологическими изменениями определяются соответствующие изменения при ВРКТ. Наиболее важным признаком можно отметить наличие центрилобулярных очагов при ХГП, на что указывается в ряде исследований: в работе Lynch и колл. – у 42% пациентов (8 из 19) при ХГП и 6% пациентов (2 из 33) при ОИП/ИЛФ (183); в работе Silva и колл. – у 56% пациентов (20 из 36) при ХГП, у 15% пациентов (7 из 46) при ОИП/ИЛФ (149); в исследовании Tateishi и соавт. центрилобулярные очаги были выявлены у 19% с ХГП и у 3% с ОИП/ИЛФ (162). Также одним из важнейших признаков указывается мозаичная перфузия, а частности - симптом “headcheese sign”, объединяющий в себе такие признаки как наличие участков матового стекла и воздушных ловушек при экспираторном КТ-исследовании. Симптом “headcheese sign” является высокоспецифичным для ХГП согласно разработанным диагностическим критериям ГП (57). В исследовании Barnett и колл. также было показано, что “headcheese sign” проявляется в 49% случаев при ХГП и в 7% – при ОИП/ИЛФ, и является достаточно специфичным признаком ХГП при дифференциальной диагностике ИЛФ согласно диагностическим критериям ИЛФ от Американского Торакального Общества и Флейшнеровского общества – специфичность признака составляет 93-96% (29). Уплотнения по типу матового стекла и участки консолидации могут присутствовать как при ОИП/ИЛФ, так и при ХГП с ОИП – паттерном, не являются специфичными и могут отображать как процессы, ассоциированные с фиброзом, так и иные патологические процессы, например обострение заболевания, инфекционный процесс или организующую пневмонию. В недавней работе Salisbury также описывалась значительно большая выраженность

ретикулярного паттерна и тракционных бронхоэктазов при ОИП/ИЛФ в сравнении с ХГП (138). В соответствии с патоморфологическими изменениями наиболее характерным для ХГП считается верхне- и среднедолевое краниокаудальное распределение патологических изменений, а также преобладание перибронховаскулярного распространения, однако также возможна нижнедолевая, как при ОИП/ИЛФ, или диффузная, не имеющей какой-либо закономерности, локализация патологических изменений при КТ.

Хронический ГП может характеризоваться паттерном фиброзной идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии (фНСИП), что требует его дифференциальной диагностики с фНСИП. Схожесть ХГП с фНСИП-паттерном и собственно фНСИП обусловлена наличием интерстициального фиброза, тракционных бронхоэктазов, возможным наличием фибробластных фокусов и сотового лёгкого, сохранение субплевральных отделов лёгких. Также при фНСИП при ВРКТ могут определяться признаки пролиферативной формы НСИП: двухсторонние участки уплотнения по типу матового стекла, совмещённые с ретикулярными изменениями и двухсторонняя консолидация – признаками острой и подострой формы ГП. Основное патоморфологическое отличие этих заболеваний заключается в отсутствии гранулём и гигантских эпителиоидных клеток при НСИП. Из менее значимых признаков можно выделить: преобладание базальной локализации патологических изменений и их относительно равномерное распределение, сотовое лёгкое либо отсутствует, либо слабо выражено и следовательно – менее выражена деформация паренхимы лёгкого. Соответственно, при ВРКТ фНСИП отличается от ХГП с НСИП-паттерном отсутствием центрилобулярных очагов, менее выраженным перибронховаскулярным распределением, отсутствием или слабо выраженным симптомом сотового лёгкого.

Проявления хронического ГП также схожи с поражением лёгких при саркоидозе, в частности – наличие гранулёматозного воспаления, интерстициального фиброза, тракционных бронхоэктазов, кист и возможным проявлением сотового лёгкого. При ВРКТ могут присутствовать мелкоочаговые

изменения, в том числе центрилобулярные очаги, множественные ретикулярные уплотнения, участки уплотнения по типу матового стекла, мозаичная плотность, в том числе “headcheese sign”, а также преобладание верхне- и среднедолевого распределения патологических признаков. Следовательно, дифференциальная диагностика, основанная на гистопатологических признаках, чаще всего заключается в различиях строения и расположения гранулём. Гранулёмы при саркоидозе характеризуются как полностью сформированные, также состоящими из эпителиоидных клеток и лимфоцитов, дополнительно могут выявляться тельца Шаумана, тельца-спутники, кристаллы оксалата кальция. По периферии гранулёмы окружены гиалиновыми волокнами, что является важным отличительным признаком саркоидных гранулём от гранулём при ГП. Размер гранулём может составлять от 2 мм вплоть до 1-2 см (23,178). Локализация гранулём также отличается при саркоидозе и тесно связана с пролегающими лимфатическими сосудами в интерстиции – вдоль бронховаскулярных ветвей, вдоль интерлобулярных и интралобулярных перегородок, вдоль плевры, в просветах сосудов. При дальнейшем развитии гранулёматозного воспаления можно наблюдать агрегацию рядом расположенных гранулём и их объединение в единую макроструктуру – узловой саркоид (132). Однако, как и при ХГП, гранулёмы могут быть представлены в небольшом количестве вследствие разрастания гиалиновых волокон и деструкцией гранулём, что встречается при длительно протекающем заболевании и формировании пневмофиброза. Относительно отличий фиброзной формы саркоидоза от ХГП можно отметить распределение фиброзных волокон – оно может быть перибронховаскулярным, парасептальным, субплевральным и прикорневым с распространением в верхнюю долю. Сотовое лёгкое также может присутствовать – в исследовании Хи и соавт. сотовое лёгкое было выявлено у 3 из 5 пациентов (178), в этом же исследовании указывалось, что расположение сотового лёгкого было преимущественно центральное, без преобладания субплевральной локализации. Следовательно, при ВРКТ основными отличительными признаками саркоидоза можно считать перилимфатическое распределение узловых образований (в отличие от центрилобулярных очагов по типу матового стекла при

ГП), соответствующее патоморфологии прикорневое, субплевральное и парасептальное распределение фиброза и сотового лёгкого, в основном верхне- или среднедолевая локализация, а также увеличение прикорневых лимфатических узлов. В результате периваскулярной локализации фиброза можно увидеть увеличение диаметра лёгочного ствола, правой и левой лёгочных артерий, объёма правого желудочка.

Системные заболевания соединительной ткани весьма часто проявляются патологией лёгких в виде какого-либо одного или сочетанием паттернов интерстициальных заболеваний. Наиболее часто встречающимся паттерном ИЗЛ является неспецифическая интерстициальная пневмония, проявляющаяся практически при всех СЗСТ, несколько реже встречается обычная интерстициальная пневмония, в основном проявляющаяся при ревматоидном артрите, организирующая пневмония, характерная для дерматомиозита, и лимфоидная интерстициальная пневмония. СЗСТ имеют те же самые патоморфологические и ВРКТ-изменения, соответствующие паттернам ИЗЛ. Так как в случае с СЗСТ ИЗЛ – паттерн развивается вторично, гистопатологические и ВРКТ – изменения могут напоминать хроническую форму ГП, что может стать причиной диагностической ошибки при отсутствии воздействующего антигена.

Несмотря на указанные различия в гистопатологической и ВРКТ-картине, необходимо отметить, что результат дифференциальной диагностики ХГП зависит от выявления воздействующего антигена, длительности течения заболевания и выраженности ведущего гистопатологического паттерна. В ряде случаев при биопсийном исследовании лёгкого у пациента с ХГП может быть получен паттерн, полностью идентичный и неотличимый от другого ИЗЛ, например в исследовании Ohtani и соавт. у одного из 26 пациентов гистологическая картина была неотличима от ОИП/ИЛФ (110). Схожие трудности возникают и при дифференциальной диагностике с помощью ВРКТ-исследования – ряд авторов указывают на невозможность точного разграничения признаков ХГП и ОИП/ИЛФ, а также фНСИП в некоторых случаях (103,162,184).

1.5 Заключение

Диагностика ГП представляет собой сложный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода, в котором ведущая роль отводится ВРКТ – исследованию, как наиболее информативному методу неинвазивной диагностики, позволяющего оценить соответствующие патоморфологические признаки заболевания. Это особенно актуально при диагностике и дифференциальной диагностике фиброзной формы ГП, имеющего схожие патогенетические особенности, и следовательно – патоморфологические и ВРКТ-признаки, с другими интерстициальными заболеваниями лёгких, в частности с ИЛФ и фНСИП. Как было продемонстрировано в литературном обзоре, ВРКТ – признаки ГП при любой форме заболевания имеют низкую специфичность, и имеют разную степень выраженности, основанной на выраженности морфологических проявлениях, и также сопоставимую с другими ИЗЛ. Ранее проводимые немногочисленные работы, рассматривающие возможности ВРКТ-исследования в отношении фиброзной формы ГП и описывающие признаки заболевания показывают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на разработку и усовершенствование диагностики пациентов с фГП при помощи ВРКТ. В частности, это касается продолжение изучения КТ-семиотики фГП, её сопоставление с данными гистопатологического исследования и разработка рентгенологических критериев диагностики фиброзной формы ГП, позволяющих не только дифференцировать различные стадии ГП, но и проводить достоверную дифференциальную диагностику с ОИП/ИЛФ.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Характеристика пациентов

В настоящее исследование включены сведения о 97 пациентах, проходившие обследование в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского университета в период с 2016 по 2021 годы. Обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составляет 21 пациент, 12 мужчин и 9 женщин, средним возрастом $43,9 \pm 13,8$ лет с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, нефиброзный фенотип; 2 группа состоит из 52 пациентов, 28 мужчин и 24 женщины, средним возрастом $50,7 \pm 13,6$ лет с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, фиброзный фенотип; 3 группа (группа контроля) составляет 24 пациента, 22 мужчины и 2 женщины, средним возрастом $67,8 \pm 8,1$ лет, имеющими рентгенологический диагноз обычная интерстициальная пневмония.

Критерием включения в 1-ую группу является наличие протокола компьютерно-томографического исследования с использованием алгоритма реконструкции высокого разрешения у пациента с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, нефиброзный фенотип.

Критерием включения во 2-ую группу является наличие протокола исследования компьютерной томографии с использованием алгоритма реконструкции высокого разрешения у пациента с морфологически верифицированным диагнозом гиперчувствительный пневмонит, фиброзный фенотип.

Критерием включения в 3-ю группу (контрольную) является наличие протокола исследования высокоразрешающей компьютерной томографии, по результатам которых был установлен рентгенологический диагноз обычная интерстициальная пневмония.

Критериями невключения в исследование являются отсутствие исследования высокоразрешающей компьютерной томографии, а также отсутствие морфологической верификации диагноза гиперчувствительный пневмонит, как нефиброзного так и фиброзного фенотипа.

2.2 Методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки, с толщиной среза не менее 1,5 мм и применением алгоритмов реконструкции высокого разрешения, без использования рентгенконтрастных препаратов. Исследования проводились в положении на спине, изображения были получены на фазе вдоха.

Оценка полученных компьютерно-томографических изображений проводилась с помощью свободно распространяемого программного обеспечения Slicer 3D 4.11.20210226 и встроенного в него пакета программ Chest Imaging Platform (NA-MIC на базе Brigham and Women's Hospital, Бостон, Соединённые Штаты Америки). Помимо анализа аксиальных компьютерно-томографических срезов были применены дополнительные методы реконструкции, такие как многоплоскостная реконструкция (MPR), а также проекции максимальной интенсивности (MIP) и минимальной интенсивности (MinIP). Для оценки патологических изменений был выбран ряд рентгенологических признаков: симптом матового стекла, симптом консолидации, центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, эмфизематозные изменения, ретикулярные изменения, симптом сотового лёгкого и тракционные бронхоэктазы. Симптом матового стекла – умеренное повышение плотности лёгочной паренхимы, на фоне которой определяются контуры сосудов и бронхов. Симптом консолидации – гомогенное повышение плотности лёгочной паренхимы, на фоне которого различить контуры сосудов и бронхов не представляется возможным. Центрилобулярные очаги – локальное повышение плотности округлой формы, расположенное в центре вторичной лёгочной доли. Симптом мозаичной

плотности – сочетание участков различной плотности, формирующих картину “лоскутного одеяла”. Эмфизематозные изменения – участки пониженной плотности, в основном без видимых стенок. Ретикулярные изменения – симптом, характеризующийся наличием множественных линейных уплотнений, формирующих сетчатую структуры на компьютерно-томографическом срезе. Тракционные бронхоэктазы – неоднородное расширение просвета бронхов и/или бронхиол вследствие окружающего фиброза. Симптом сотового лёгкого – наличие множественных воздушных кист с хорошо различимыми стенками, кисты объединены в кластеры и имеют примерно одинаковый диаметр (в диапазоне от 3 до 10 мм). Определения были даны в соответствии с глоссарием терминов Флейшнеровского сообщества (75). Локализация изменений была также оценена и включала в себя данные о кранио-каудальном распределении изменений и аксиальном распределении изменений. Отсутствие специфических изменений со стороны листков плевры, лимфатических узлов средостения, а также сосудистых пучков лёгких обуславливает невозможность включения данных патологических признаков в проведённый анализ компьютерно-томографических изображений.

Симптом матового стекла, симптом консолидации, ретикулярные изменения и симптом сотового лёгкого были подвергнуты количественной оценке в соответствии со следующим алгоритмом:

1. Проведение автоматической разметки ВРКТ-исследований и выделение обоих лёгких в единый сегмент;
2. Проведение ручной разметки выявленных патологических изменений и формирование сегмента на её основе,
3. Вычисление объёма обоих лёгких и объёма выделенных сегментов, выраженных в кубических сантиметрах (см³),
4. Вычисление соотношения объёма патологических изменений относительно объёма обоих лёгких, выраженное в процентах.

Была проведена полуколичественная оценка выраженности симптома мозаичной плотности. Оценка проводилась в зависимости от наличия данного симптома в

пределах доли лёгкого, степень выраженности признака соответствовала количеству долей лёгких, в которых выявлялась мозаичная плотность, и имела степени от 0 (отсутствие признака) до 5 (признак проявляется во всех долях лёгких).

Качественная оценка признака была применена к симптомам центрилобулярных очагов, эмфиземе и тракционным бронхоэктазам, которые были оценены как присутствующие (1) или отсутствующие (0) признаки в исследовании ВРКТ.

Были собраны данные клинической картины у части пациентов с гиперчувствительным пневмонитом вне зависимости от фенотипа заболевания, и включали в себя сведения о предполагаемом этиологическом факторе. Этиологический фактор заболевания определяется характером антигенов, которые в свою очередь были разделены на бытовые антигены (в том числе наличие домашних животных, домашняя пыль, плесень) и антигены профессионального генеза (работа с металлом, химическими реагентами, лакокрасочными материалами, дрожжами). Также в исследование вошли данные анамнеза курения пациентов в виде наличия или отсутствия курения, вне зависимости от длительности табакокурения.

Патогистологическое исследование пациентов было проведено двумя патологами - специалистами в области заболеваний органов дыхания (Черняев А.Л., Самсонова М.В.) по следующему алгоритму. Был проанализирован материал биопсий лёгкого, полученных при видеоторакоскопической и малой торакотомической хирургической операции. Материал биопсий лёгких был подготовлен по следующему алгоритму: кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине (на 10% фосфатном буфере), заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Проводили гистологическую оценку материала с выявлением следующих признаков – утолщение стенок альвеол за счёт инфильтративных или фиброзных изменений, соответствующее паттерну неспецифической интерстициальной

пневмонии; перибронхиолярная инфильтрация или перибронхиолярный фиброз; клеточный, облитерирующий или констриктивный бронхиолит; организуемая пневмония; наличие гранулём; наличие отдельных клеточных популяций - гладкомышечных клеток (в альвеолах, бронхиолах или интерстиции), пенистых макрофагов; появление гладкомышечной метаплазии; наличие телец Шаумана; патоморфологические признаки лёгочной артериальной гипертензии; признаки, характерные для паттерна обычной интерстициальной пневмонии – фибробластные фокусы, бронхиолоэктазы и формирование сотового лёгкого.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R Software версии 4.0.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квантили, для качественных – частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. Для качественных зависимых переменных сравнения частот между категориями независимых (группирующих) переменных выполняли посредством критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществлялись при помощи дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями по методу Даннета или (в случае несоответствия распределения переменной нормальному) - критерия Краскела-Уоллиса с попарными сравнениями критерием Манну-Уитни (с поправкой Бонферрони на множественность сравнений). При изучении корреляций между количественными или порядковыми переменными использовали метод расчета коэффициента корреляции по Спирмену. После выделения потенциальных предикторов вышеописанными методами, выявление сочетаний показателей, позволяющих дифференцировать формы пневмонита и ОИП (попарно) осуществляли при помощи бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду и ручным подбором предикторов. Оценку качества полученных регрессионных моделей проводили в

том числе путем ROC анализа с использованием предсказанных вероятностей в качестве тестируемой переменной.

Глава 3. Результаты исследования

В рамках задач изучения КТ-семиотики ГП и возможности дифференциальной диагностики с обычной интерстициальной пневмонией была изучена сравнительная характеристика пола и возраста пациентов, проведена оценка частоты встречаемости и степени выраженности выявленных патологических изменений среди вышеуказанных групп пациентов. Помимо данных пациентов с ГП были также оценены данные пациентов с диагнозом ОИП в рамках изучения контрольной группы. Полученные данные были сведены в таблицы.

3.1. Общая характеристика выявленных признаков в исследуемых группах

Таблица 1. Характеристика пола и возраста пациентов

			Группы пациентов			
			ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)	ОИП	Всего
Пол	жен	Число пациентов (% в группе)	9 (42,9%)	24 (46,2%)	2 (8,3%)	35 (36,1%)
	муж	Число пациентов (% в группе)	12 (57,1%)	28 (53,8%)	22 (91,7%)	62 (63,9%)
Возраст	на	Среднее значение	43,9	50,7	67,8	53,5

момент исследования, л.	Стандартное отклонение	13,8	13,6	8,1	15,2
	Медиана	47,0	55,0	67,0	57,0
	Процентиль 25	34,0	42,0	63,5	44,0
	Процентиль 75	54,0	60,0	73,0	64,0
	Макс.	63,0	78,0	81,0	81,0
	Мин.	11,0	12,0	49,0	11,0

Полученные значения указывают на относительно равномерное распределение пациентов по полу в случае ГП, как нефиброзного, так и фиброзного фенотипов, с некоторым преобладанием доли мужского пола, при этом в группе контроля определяется значительное преобладание пациентов мужского пола. При оценке возраста пациентов было отмечено незначительное повышение среднего возраста при фиброзном фенотипе ГП по сравнению с нефиброзным фенотипом, однако при этом средний возраст пациентов с ОИП значительно превышал средний возраст пациентов с любым выделенным фенотипом ГП. Также примечательна разница минимального возраста пациентов с ГП и ОИП. Исходя из данных таблицы 2, можно сделать предположение о наличии разницы возраста и пола при дифференциальной диагностике ГП с ОИП.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

		ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)
Этиологический фактор	Бытовые антигены	1 (4,7%)	5 (9,6%)
	Профессиональные антигены	2 (9,5%)	6 (11,5%)
	Не выявлен	2 (9,5%)	4 (7,6%)
Наличие табакокурения в анамнезе	наличие	2 (9,5%)	10 (19,2%)
	отсутствие	7 (33,3%)	24 (46,1%)

Сведения о предполагаемых причинных антигенах являются недостаточными для определения каких-либо закономерностей, однако собранный анамнез курения показывает отсутствие факта табакокурения в большинстве случаев в группах нефиброзного и фиброзного фенотипа ГП. Это также позволяет предположить, что происхождение эмфизематозных изменений у пациентов с ГП может быть связано с иными патогенетическими механизмами, чем при табакокурении. Сведения о распространённости эмфизематозных изменений представлены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика качественных и полуколичественных показателей оценки патологических изменений

признак	присутствие/отсутствие признака	Группы пациентов			
		ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)	ОИП	Общее число пациентов
Центрилобулярные очаги	наличие	9/21 (42,9%)	24/52 (46,2%)	1/24 (4,2%)	34 (35,1%)
	отсутствует	12 (57,1%)	25 (48,1%)	19 (79,2%)	56 (57,7%)
Количество долей с мозаичной плотностью	1 доля	0 (0,0%)	4 (7,7%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)
	2 доли	2 (9,5%)	4 (7,7%)	3 (12,5%)	9 (9,3%)
	3 доли	2 (9,5%)	3 (5,8%)	1 (4,2%)	6 (6,2%)
	4 доли	1 (4,8%)	6 (11,5%)	0 (0,0%)	7 (7,2%)
	5 долей	4 (19,0%)	10 (19,2%)	1 (4,2%)	15 (15,5%)
Эмфизема	нет	12 (57,1%)	30 (57,7%)	8 (33,3%)	50 (51,5%)
	есть	9 (42,9%)	22 (42,3%)	16 (66,7%)	47 (48,5%)

Исходя из данных, полученных при качественной и полуколичественной оценке, можно выявить ряд отличий в исследуемых группах. При оценке центрилобулярных очагов была выявлена относительно невысокая частота встречаемости признака среди групп ГП нефиброзного и фиброзного фенотипов, при этом пациенты с ОИП в подавляющем большинстве случаев не имеют центрилобулярных очагов. Симптом мозаичной плотности отсутствовал практически в половине случаев у пациентов с ГП в обеих группах, и в

большинстве случаев у пациентов с ОИП. При этом симптом мозаичной плотности чаще был выражен в нескольких долях именно в случаях ГП, чем с ОИП, в особенности при рассмотрении случаев проявления симптома в четырёх и пяти долях. Эмфизематозные изменения присутствовали в обеих группах ГП менее чем в половине случаев и в примерно равном соотношении, однако выраженность эмфизематозных изменений в группе пациентов с ОИП была выше.



Рис.1. Женщина, 42 года, нфГП. На аксиальном КТ-срезе определяются множественные мелкие очаги, соответствующие симптому центрилобулярных очагов, на фоне ретикулярных изменений в обоих лёгких.

Таблица 4. Характеристика полуколичественных показателей оценки патологических изменений

Признак	Элементы статистики	ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)	ОИП	Средние значения - 97 пациентов
Матовое стекло	наличие	10/21 (47,6%)	46/52 (88,5%)	24/24 (100%)	-
	Среднее значение \pm СО, %	5,19 \pm 8,88	10,80 \pm 18,27	7,92 \pm 4,59	8,87 \pm
	Медиана, %	0,0	4,85	7,60	4,90
	Перцентиль 25, %	0,00	1,50	4,15	0,8
	Перцентиль 75, %	10,5	11,1	10,95	10,5
	Макс. %	27,4	92,0	19,0	92,0
	Мин. %	0,0	0,0	1,7	0,0
Консолидация	наличие	1/21 (4,8%)	6/52 (11,5%)	1/24 (4,2%)	-
	Среднее значение \pm СО, %	0,1 \pm 0,3	0,3 \pm 1,1	0,0 \pm 0,0	0,2 \pm

	Медиана,%	0,0	0,0	0,0	0,0
	Процентиль 25, %	0,0	0,0	0,0	0,0
	Процентиль 75,%	0,0	0,0	0,0	0,0
	Макс. %	1,4	7,8	0,2	7,8
	Мин. %	0,0	0,0	0,0	0,0
Ретикулярные изменения	наличие	12/21 (57,1%)	50/52 (96,2%)	24/24 (100%)	-
	Среднее значение \pm СО, %	4,9 \pm 7,1	9,7 \pm 10,6	13,0 \pm 7,5	9,5 \pm 9,6
	Медиана,%	1,0	7,8	11,3	8,3
	Процентиль 25, %	0,0	3,675	7,7	2,5
	Процентиль 75,%	9,5	11,3	15,5	12,5
	Макс. %	18,9	56,5	28,4	56,5
	Мин. %	0,0	0,0	3,7	0,0
Сотовое легкое	наличие	0 /21 (0,0%)	12/52 (23,1%)	24/24 (100%)	-
	Среднее значение \pm СО, %	0,0 \pm 0,0	1,2 \pm 4,5	6,4 \pm 7,2	2,2 \pm 5,4
	Медиана,%	0,0	0,0	2,7	0,0
	Процентиль 25, %	0,0	0,0	1,6	0,0
	Процентиль 75,%	0,0	0,0	9,6	1,5
	Макс. %	0,0	24,2	29,2	29,2
	Мин. %	0,0	0,0	0,3	0,0

Некоторые закономерности определяются и при подсчёте количественных показателей, описывающих распространённость изменений. Выраженность симптома матового стекла преобладало в среднем при фиброзном ГП. Однако симптом также часто встречался и при ОИП, и был сравнительно редким и менее выраженным при нефиброзном ГП. Симптом консолидации не был выражен ни в одной из групп исследования. Симптом ретикулярных изменений присутствует во всех группах, а его выраженность нарастает от группы ГП с нефиброзным фенотипом к группе ГП с фиброзным фенотипом и далее к группе пациентов с ОИП.

Симптом сотового лёгкого встречался только в группах с фиброзным ГП и с ОИП. Обращает на себя внимание выраженность симптомов матового стекла и

ретикулярных изменений, занимающих в среднем не более 10% от общего объёма лёгкого.



Рис.2. Женщина, 55 лет, фГП. На аксиальном срезе определяются обширные участки матового стекла, на фоне которых определяются ретикулярные изменения, единичные мелкие центрилобулярные очаги по типу матового стекла. Преимущественно в правом лёгком участки матового стекла, интактная лёгочная ткань, а также участки гипервоздушности формируют картину симптома мозаичной плотности.

Таблица 5. Характеристика пространственного распределения патологических изменений

Признак	Элементы статистики	нфГП	фГП	ОИП	Общее значение
Преимущественная кранио-каудальная локализация изменений	Признаки отсутствуют	3 (14,3%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)
	Верхние доли	1 (4,7%)	4 (7,7%)	0 (0,0%)	5 (5,2%)
	Нижние доли	7 (33,3%)	22 (42,3%)	4 (16,7%)	33 (34,0%)
	Все доли	10 (47,6%)	25 (48,1%)	20 (83,3%)	55 (56,7%)
преимущественное аксиальное распределение	Признаки отсутствуют	3 (14,3%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)
	Перибронховаскулярное	4 (19,0%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	6 (6,2%)
	Субплевральное	4 (19,0%)	15 (28,8%)	18 (75,0%)	37 (38,1%)
	Диффузное	10	34	6	50

		(47,6%)	(65,4%)	(25,0%)	(51,5%)
--	--	---------	---------	---------	---------

Оценка распределения признаков показывает, что наиболее частым вариантом распределения в группах ГП и ОИП является диффузное, относительно равномерное по всем долям. Однако немногим реже встречается нижнедолевое распределение изменений в группе фГП. Для пациентов с ОИП также было характерно субплевральное распределение в аксиальной плоскости.

Таблица 6. Характеристика бронхоэктазов в группах исследования

признак	Элементы статистики	Группы пациентов			
		ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)	ОИП (группа контроля)	Общее значение
Бронхоэктазы	Наличие признака	2/21 (9,5%)	34/52 (65,4%)	24/24 (100,0%)	60/97 (61,9%)
Распространённость бронхоэктазов*	Верхние доли	0 (0,0%)	4 (11,8%)	0 (0,0%)	4 (6,7%)
	Нижние доли	0 (0,0%)	6 (17,6%)	4 (16,7%)	10 (16,7%)
	Все доли	2 (100%)	24 (72,7%)	20 (83,3%)	46 (76,6%)
Сочетание бронхоэктазов и матового стекла **	Число сочетаний	1/2 (50,0%)	30/34 (88,2%)	23/24 (95,8%)	54/60 (90,0%)
	Число сочетаний только в верхних долях	0 (0,0%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)	4 (7,2%)
	сочетание только в нижних долях	0 (0,0%)	8 (25,8%)	7 (30,4%)	15 (27,3%)
	Сочетание во всех долях	1 (50,0%)	18 (60,0%)	16 (69,6%)	35 (64,8%)

*проценты признака даны относительно числа бронхоэктазов

** проценты признака даны относительно числа сочетаний бронхоэктазов с матовым стеклом

Бронхоэктазы были выявлены у единичных пациентов с нефиброзным ГП, практически в 2/3 случаев ГП с фиброзным фенотипом и у всех пациентов с ОИП. Распределение бронхоэктазов в большинстве случаев носит диффузный характер.

Сочетание бронхоэктазов и симптома матового стекла присутствует практически во всех представленных случаях. Наблюдается незначительное преобладание бронхоэктазов и их сочетаний с симптомом матового стекла в нижних долях лёгких по сравнению с верхними.



Рис.3 Мужчина, 44 года, фГП. На аксиальном срезе определяются единичные расширенные бронхи с деформированными стенками, соответствующие тракционным бронхоэктазам в верхних долях обоих лёгких. Примечательным является наличие участков матового стекла, окружающие бронхоэктазы.

Таблица 7. Полуколичественная оценка распределения отдельных патологических изменений

Признак	Элементы статистики	ГП (нефиброзный фенотип) – 21 пациент	ГП (фиброзный фенотип) – 52 пациента	ОИП (группа контроля) – 24 пациента	Средние значения - 97 пациентов
Матовое стекло, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	1,5 \pm 3,2	3,9 \pm 8,4	2,9 \pm 2,2	3,1 \pm 6,5
	Медиана, %	0,0	1,2	2,0	1,3
	Процентиль 25, %	0,0	0,2	1,4	0,2
	Процентиль 75, %	0,8	2,9	4,4	3,4
	Макс. %	12,3	46,0	9,1	46,0
	Мин. %	0,0	0,0	0,2	0,0
Матовое стекло, нижние доли	Среднее значение \pm	3,7 \pm 6,4	6,9 \pm 10,4	5,0 \pm 2,7	5,7 \pm 8,3

	СО, %				
	Медиана,%	0,0	3,0	5,1	3,0
	Процентиль 25, %	0,0	0,8	2,7	0,3
	Процентиль 75,%	6,9	8,4	7,2	7,3
	Макс. %	22,2	46,0	9,9	46,0
	Мин. %	0,0	0,0	1,1	0,0
Ретикулярные изменения, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	1,5 \pm 2,4	3,5 \pm 4,2	5,8 \pm 3,5	3,6 \pm 4,0
	Медиана,%	0,2	2,4	5,1	2,5
	Процентиль 25, %	0,0	0,6	3,5	0,5
	Процентиль 75,%	1,9	4,3	8,2	4,9
	Макс. %	8,3	25,2	12,7	25,2
	Мин. %	0,0	0,0	1,2	0,0
Ретикулярные изменения, нижние доли	Среднее значение \pm СО, %	3,4 \pm 5,1	6,3 \pm 7,0	7,1 \pm 4,4	5,9 \pm 6,2
	Медиана,%	0,8	4,5	5,9	4,4
	Процентиль 25, %	0,0	2,1	4,0	1,3
	Процентиль 75,%	7,3	7,9	8,4	7,9
	Макс. %	16,1	34,6	16,6	34,6
	Мин. %	0,0	0,0	2,3	0,0
Сотовое лёгкое, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	0,0 \pm 0,0	0,5 \pm 2,4	1,9 \pm 2,6	0,8 \pm 2,3
	Медиана,%	0,0	0,0	0,9	0,0
	Процентиль 25, %	0,0	0,0	0,2	0,0
	Процентиль 75,%	0,0	0,0	2,3	0,1
	Макс. %	0,0	14,3	10,0	14,3
	Мин. %	0,0	0,0	0,0	0,0
Сотовое лёгкое, нижние доли	Среднее значение \pm СО, %	0,0 \pm 0,0	0,6 \pm 2,2	4,5 \pm 4,9	1,5 \pm 3,4
	Медиана,%	0,0	0,0	2,0	0,0
	Процентиль 25, %	0,0	0,0	0,9	0,0
	Процентиль 75,%	0,0	0,0	8,2	0,7
	Макс. %	0,0	12,2	19,2	19,2
	Мин. %	0,0	0,0	0,3	0,0

Распределение полуколичественных признаков указывает на нарастание процента выраженности признаков в нижних долях лёгких по сравнению с верхними долями во всех исследуемых группах.

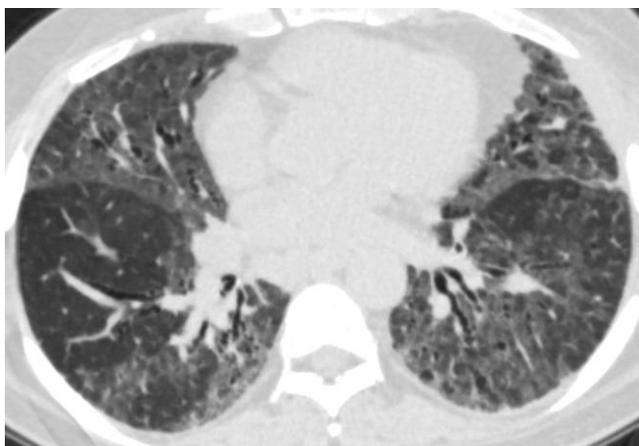


Рис.4

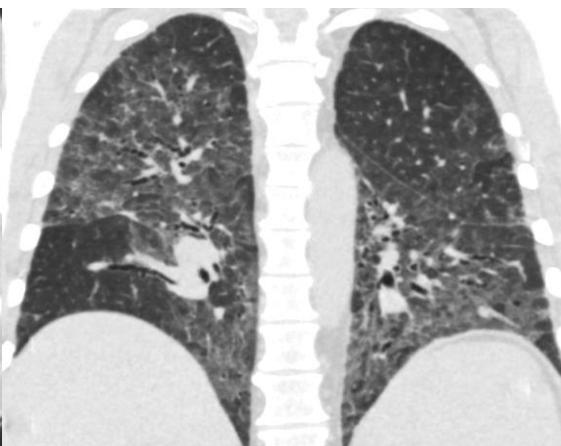


Рис.5.

Рис.4. Мужчина 57 лет, фГП. На аксиальном срезе определяются множественные сочетания участков матового стекла и ретикулярных изменений, а также тракционные бронхоэктазы в верхних и нижних долях обоих лёгких.

Рис.5. Коронарный срез демонстрирует распределение участков матового стекла и ретикулярных изменений, отмечается некоторое преобладание изменений в нижних долях

Таблица 8. Морфологическая характеристика пациентов

Признак	Элементы статистики	ГП (нефиброзный фенотип) – 21 пациент	ГП (фиброзный фенотип) – 52 пациента	Всего – 73 пациента
НСИП клеточный паттерн	Наличие	11/21 (52,4%)	12/52 (23,1%)	23/73 (31,5%)
Клеточный бронхиолит	Наличие	16/21 (76,2%)	7/52 (13,5%)	23/73 (31,5%)
Перибронхиолярная инфильтрация	Наличие	5/21 (23,8%)	13/52 (25,0%)	18/73 (24,7%)
Гранулемы	Наличие	11/21 (52,4%)	10/52 (19,2%)	21/73 (28,8%)
Гладкомышечные клетки в фиброзе	Наличие	0/21 (0,0%)	17/52 (32,7%)	17/73 (23,3%)
Гладкомышечные клетки в альвеолах/ бронхиолах	Наличие	9/21 (42,9%)	21/52 (40,4%)	30/73 (41,1%)
Гладкомышечные клетки в интерстиции	Наличие	7/21 (33,3%)	14/52 (26,9%)	21/73 (28,8%)
Пенистые макрофаги	Наличие	1/21 (4,8%)	1/52 (1,9%)	2/73 (2,7%)
Организующая	Наличие	9/21	11/52	20/73

пневмония		(42,9%)	(21,2%)	(27,4%)
НСИП фиброзный паттерн	Наличие	0/21 (0,0%)	27/52 (51,9%)	27/73 (37,0%)
Облитерирующий бронхиолит	Наличие	15/21 (71,4%)	45/52 (86,5%)	60/73 (82,2%)
Констриктивный бронхиолит	Наличие	11/21 (52,4%)	27/52 (51,9%)	38/73 (52,1%)
Перибронхиолярный фиброз	Наличие	0/21 (0,0%)	44/52 (84,6%)	44/73 (60,3%)
Гладкомышечная метаплазия	Наличие	2/21 (9,5%)	28/52 (53,8%)	30/73 (41,1%)
Тельца Шаумана	Наличие	5/21 (23,8%)	9/52 (17,3%)	14/73 (19,2%)
ОИП-паттерн Соты	Наличие	0/21 (0,0%)	37/52 (71,2%)	37/73 (50,7%)
ОИП-паттерн фибробластные фокусы	Наличие	0/21 (0,0%)	9/52 (17,3%)	9/73 (12,3%)
ОИП-паттерн бронхиолоэктазы	Наличие	0/21 (0,0%)	20/52 (38,5%)	20/73 (27,4%)
Лёгочная артериальная гипертензия Интима	Наличие	1/21 (4,8%)	6/52 (11,5%)	7/73 (9,6%)
Лёгочная артериальная гипертензия Медиа	Наличие	2/21 (9,5%)	13/52 (25,0%)	15/73 (20,5%)
Лёгочная артериальная гипертензия Интима+Медиа	Наличие	2/21 (9,5%)	11/52 (21,2%)	13/73 (17,8%)

Наиболее часто встречающиеся патогистологические признаки нефиброзного ГП являются паттерн клеточного НСИП, а также клеточный, облитерирующий и констриктивный бронхиолит. Несколько реже встречаются гранулёмы, гладкомышечные клетки и паттерн организующей пневмонии. Среди выявленных признаков фиброзного ГП можно отметить облитерирующий бронхиолит, перибронхиолярный фиброз и микросотовая дегенерация лёгочной ткани, при этом паттерн фиброзного НСИП, наличие гладкомышечных клеток, гладкомышечная метаплазия, констриктивный бронхиолит встречаются несколько реже.

3.2. Попарная сравнительная характеристика пациентов с нефиброзным и фиброзным фенотипом гиперчувствительного пневмонита.

Были выполнены попарные сравнения частот встречаемости рентгенологических симптомов нефиброзного и фиброзного ГП. Дополнительно было проведено сравнение распределения признаков в паренхиме лёгкого.

Таблица 9. Сопоставление ВРКТ-признаков между группами нфГП и фГП

признак	Параметр представления		нфГП	фГП	p
Матовое стекло	Качественный	наличие	10/21(47,6%)	46/52 (88,5%)	<0,000
	Полуколичественный	Среднее значение СО ±	5,19±8,88	10,80±18,27	0,008
		медиана	0,0	4,85	
		максимум	27,4	92,0	
		минимум	0,0	0,0	
Консолидация	Качественный	наличие	1/21 (4,8%)	6/52 (11,5%)	0,665
	Полуколичественный	Среднее значение СО ±	0,1±0,3	0,3±1,1	0,301
		медиана	0,0	0,0	
		максимум	1,4	7,8	
		минимум	0,0	0,0	
Центрилобулярные очаги	Качественный	наличие	9/21 (42,9%)	24/52 (46,2%)	1,000
Мозаичная плотность	Качественный	наличие	9/21 (42,8%)	27/52 (51,9%)	0,506
	Степень	1	0 (0,0%)	4 (7,7%)	0,618
		2	2 (9,5%)	4 (7,7%)	
		3	2 (9,5%)	3 (5,8%)	
		4	1 (4,8%)	6 (11,5%)	
5	4 (19,0%)	10 (19,2%)			
Эмфизема, кисты	Качественный	наличие	9/21 (42,9%)	22/52 (42,3%)	1,000
Ретикулярные изменения	Качественный	наличие	12/21 (57,1%)	50/52 (96,2%)	<0,000
	Полуколичественный	Среднее значение СО ±	4,92 ± 7,17	9,73 ± 10,6	0,005
		медиана	1,0	7,8	
		максимум	18,9	56,5	
		минимум	0,0	0,0	
Сотовое	Качественный	наличие	0 /21 (0,0%)	12/52 (23,1%)	<0,000

лёгкое	Полуколичественный	Среднее значение СО ±	0,0	1,2 ± 4,5	0,017
		медиана	0,0	0,0	
		максимум	0,0	24,2	
		минимум	0,0	0,0	
Бронхоэктазы	Качественный	наличие	2/21 (9,5%)	34/52 (65,4%)	<0,000

При попарном сравнении нефиброзной и фиброзной форм ГП отмечается достоверное различие по таким признакам как симптом матового стекла, ретикулярные изменения, симптом сотового лёгкого и тракционные бронхоэктазы, как в качественном, так и в полуколичественном сопоставлении.

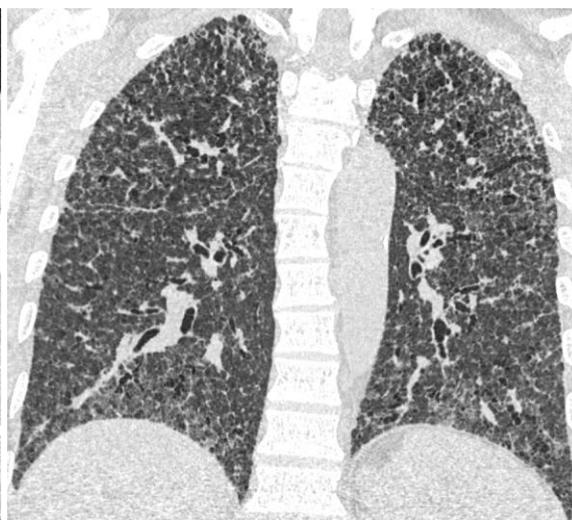


Рис.6.

Рис.7

Рис.6. Мужчина, 56 лет, фГП. На аксиальном срезе определяются выраженные диффузные ретикулярные изменения в обоих лёгких, тракционный бронхоэктаз и воздушные полости в левом лёгком, вероятно соответствующие симптому сотового лёгкого. Рис.7. Коронарный срез также демонстрирует диффузный характер симптома ретикулярных изменений, а также наличие множества тракционных бронхоэктазов. Примечательна незначительная выраженность симптома матового стекла, являющимся одним из наиболее часто встречающихся признаков фГП в исследовании.

Таблица 10. Сопоставление распределения признаков между группами нфГП и фГП

Признак	Элементы статистик	нфГП	фГП	Всего	p
Кранио-каудальная локализация изменений	Верхние доли	1/18 (5,6%)	4/51 (7,8%)	5/69 (7,2%)	0,912
	Нижние доли	7/18 (38,9%)	22/51 (43,1%)	29/69 (42,0%)	
	Все доли	10/18 (55,6%)	25/51 (49,0%)	35/69 (50,7%)	
Плоскостная локализация изменений	Перибронховаскулярное	4/18 (22,2%)	2/51 (3,9%)	6/69 (8,6%)	0,023
	субплевральное	4/18 (22,2%)	15/51 (29,4%)	19/69 (27,5%)	
	Диффузное	10/18 (55,6%)	34/51 (66,1%)	44/69 (63,7%)	
Распространённость бронхоэктазов	Верхние доли	0/2 (0,0%)	4/34 (11,8%)	4/36 (11,1%)	1,000
	Нижние доли	0/2 (0,0%)	6/34 (17,6%)	6/36 (16,6%)	
	Все доли	2/2 (100,0%)	24/34 (70,6%)	26/36 (72,3%)	
Сочетание бронхоэктазов и матового стекла	сочетания в верхних долях	0/1 (0,0%)	4/30 (13,3%)	4/31 (12,9%)	1,000
	сочетание только в нижних долях	0/1 (0,0%)	8/30 (26,7%)	8/31 (25,8%)	
	Сочетание во всех долях	1/1 (100,0%)	18/30 (60,0%)	19/31 (61,3%)	

Согласно результатам таблицы 10, большинство различий распределения между группами не могут быть признаны достоверными. Распространённость бронхоэктазов и их сочетание с симптомом матового стекла также не являются достоверными признаками для разделения форм заболевания. Достоверным может считаться только различие в плоскостном распределении.

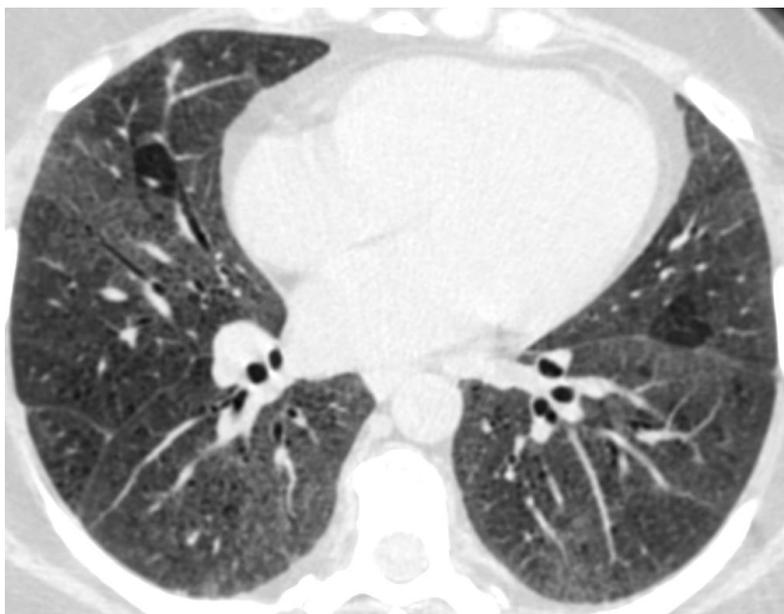


Рис.8. Женщина 48 лет, нфГП. На аксиальном срезе определяются диффузные центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, а также небольшие участки матового стекла и ретикулярных изменений. Данная картина является характерной для нефиброзной формы ГП.



Рис.9. Женщина 46 лет, фГП. На аксиальном срезе в нижней доле правого лёгкого определяются сочетанные участки матового стекла, ретикулярных изменений, а также тракционных бронхоэктазов, что соответствует зоне фиброза. Учитывая наличие участка мозаичной плотности в верхней доле правого лёгкого, данная картина может соответствовать фиброзной форме ГП.

Таблица 11. Сравнение распределения полуколичественных признаков в группах нфГП и фГП

Признак	Элементы статистики	ГП (нефиброзный фенотип)	ГП (фиброзный фенотип)	p
Матовое стекло, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	1,5 \pm 3,2	3,9 \pm 8,4	0,011
Матовое	Среднее значение	3,7 \pm 6,4	6,9 \pm 10,4	0,007

стекло, нижние доли	± СО, %			
Ретикулярные изменения, верхние доли	Среднее значение ± СО, %	1,5±2,4	3,5±4,2	0,004
Ретикулярные изменения, нижние доли	Среднее значение ± СО, %	3,4±5,1	6,3±7,0	0,007
Сотовое лёгкое, верхние доли	Среднее значение ± СО, %	0,0±0,0	0,5±2,4	0,080
Сотовое лёгкое, нижние доли	Среднее значение ± СО, %	0,0±0,0	0,6±2,2	0,017

При оценке распределения полуколичественных показателей отмечается достоверная разница между формами ГП по всем признакам, однако данная закономерность может быть следствием общего преобладания выраженности патологических изменений при фиброзном ГП по сравнению с нефиброзным.

3.3 Попарная сравнительная характеристика пациентов с фиброзным фенотипом гиперчувствительного пневмонита и обычной интерстициальной пневмонией.

Таблица 12. Сопоставление ВРКТ-признаков между группами фГП и ОИП

Признак	Параметр представления		фГП	ОИП	p
Матовое стекло	Качественный	Наличие	46/52 (88,5%)	24/24 (100%)	0,168
	Полуколичественный	Среднее значение ± СО	10,80±18,27	7,92±4,59	0,108
		Медиана	4,85	7,60	
		Максимум	92,0	19,00	
		Минимум	0,0	1,7	
Консолидация	Качественный	Наличие	6/52 (11,5%)	1/24 (4,2%)	0,421
	Полуколичественный	Среднее значение ± СО	0,3±1,1	0,0±0,0	0,160
		Медиана	0,0	0,0	
		Максимум	7,8	0,2	
		Минимум	0,0	0,0	
Центрилобулярные очаги	Качественный	Наличие	24/52 (46,2%)	1/24 (4,2%)	<0,000
Мозаичная плотность	Качественный	Наличие	27/52 (51,9%)	5/24 (20,8%)	<0,000
	Степень	1	4 (7,7%)	0 (0,0%)	0,008
		2	4 (7,7%)	3 (12,5%)	
		3	3 (5,8%)	1 (4,2%)	
		4	6 (11,5%)	0 (0,0%)	

		5	10 (19,2%)	1 (4,2%)	
Эмфизема, кисты	Качественный	Наличие	22/52 (42,3%)	16/24 (66,7%)	0,083
Ретикулярные изменения	Полуколичественный*	Наличие	50/52 (96,2%)	24/24 (100%)	1,000
		Среднее значение \pm СО	9,73 \pm 10,6	13,1 \pm 7,5	
		Медиана	7,8	11,35	
		Максимум	56,5	28,4	
Сотовое лёгкое	Полуколичественный	Наличие	12/52 (23,1%)	24/24 (100%)	<0,000
		Среднее значение \pm СО	1,2 \pm 4,5	6,4 \pm 7,2	
		Медиана	0,0	2,7	
		Максимум	24,2	29,2	
Бронхоэктазы	Качественный	Наличие	34/52 (65,4%)	24/24 (100%)	<0,000
		Минимум	0,0	0,3	

При сравнении групп фиброзного ГП и ОИП можно отметить различия таких признаков как центрилобулярные очаги, мозаичная плотность, выраженность ретикулярных изменений в полуколичественном отношении, наличие и выраженность симптома сотового лёгкого и тракционные бронхоэктазы.

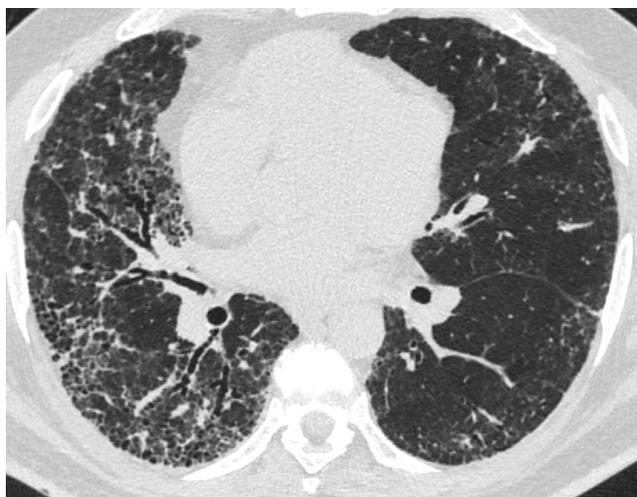


Рис.7.

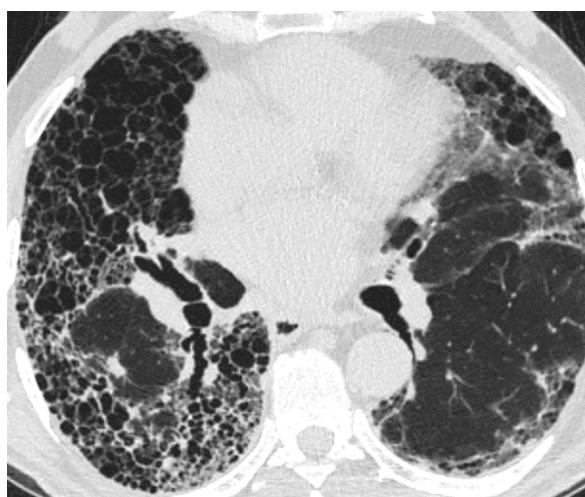


Рис.8.

Рис.10. Мужчина, 56 лет, фГП. На аксиальных срезах определяются выраженные ретикулярные изменения, множественные тракционные бронхоэктазы и мелкие воздушные полости, которые могут соответствовать симптому сотового лёгкого, на фоне ретикулярных изменений, преимущественно в правом лёгком. Рис.11. Мужчина, 81 год, типичный ОИП. На аксиальном срезе определяются множественные воздушные полости, характерные как для симптома сотового лёгкого, так и для парасептальной эмфиземы, множественные тракционные бронхоэктазы, на фоне ретикулярных изменений и уплотнений по типу матового стекла.

Таблица 13. Сопоставление распределения признаков между группами фГП и ОИП

Признак	Элементы статистик	фГП	ОИП	Всего	p
Кранио-каудальная локализация изменений	Верхние доли	4/51 (7,8%)	0/24 (0,0%)	4/75 (5,3%)	0,019
	Нижние доли	22/51 (43,1%)	4/24 (16,7%)	26/75 (34,6%)	
	Все доли	25/51 (49,0%)	20/24 (83,3%)	45/75 (60,0%)	
Плоскостная локализация изменений	Перибронховаскулярная	2/51 (3,9%)	0/24 (0,0%)	2/65 (3,1%)	0,001
	Субплевральная	15/51 (29,4%)	18/24 (75,0%)	33/65 (50,7%)	
	Диффузная	34/51 (66,1%)	6/24 (25,0%)	40/65 (61,5%)	
Распространённость бронхоэктазов	Верхние доли	4/34 (11,8%)	0/24 (0,0%)	4/58 (6,9%)	0,257
	Нижние доли	6/34 (17,6%)	4/24 (16,7%)	10/58 (17,2%)	
	Все доли	24/34 (70,6%)	20/24 (83,3%)	44/58 (75,9%)	
Сочетание бронхоэктазов и матового стекла	сочетания в верхних долях	4/30 (13,3%)	0/23 (0,0%)	4/53 (7,5%)	0,248
	сочетание только в нижних долях	8/30 (26,7%)	7/23 (30,4%)	15/53 (28,3%)	
	Сочетание во всех долях	18/30 (60,0%)	16/23 (69,6%)	34/58 (64,2%)	

В группах фГП и ОИП достоверные различия определяются только при рассмотрении общего кранио-каудального и плоскостного характера распределения признаков. При рассмотрении распределения бронхоэктазов и их сочетаний с симптомом матового стекла достоверного различия между группами не выявлено

Таблица 14. Сравнение распределения полуколичественных признаков в группах фГП и ОИП

Признак	Элементы статистики	ГП (фиброзный фенотип)	ОИП	p
Матовое стекло, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	3,9 \pm 8,4	2,9 \pm 2,2	0,020
Матовое стекло, нижние доли	Среднее значение \pm СО, %	6,9 \pm 10,4	5,0 \pm 2,7	0,240
Ретикулярные изменения, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	3,5 \pm 4,2	5,8 \pm 3,5	0,001
Ретикулярные изменения, нижние доли	Среднее значение \pm СО, %	6,3 \pm 7,0	7,1 \pm 4,4	0,090
Сотовое лёгкое, верхние доли	Среднее значение \pm СО, %	0,5 \pm 2,4	1,9 \pm 2,6	0,000
Сотовое лёгкое, нижние доли	Среднее значение \pm СО, %	0,6 \pm 2,2	4,5 \pm 4,9	0,000

При оценке распределения полуколичественных показателей отмечается достоверная разница между верхнедолевым распределением симптома матового стекла и ретикулярных изменений, а также симптома сотового лёгкого. Данная закономерность также может быть следствием общего преобладания выраженности патологических изменений при ОИП по сравнению с фиброзным ГП.

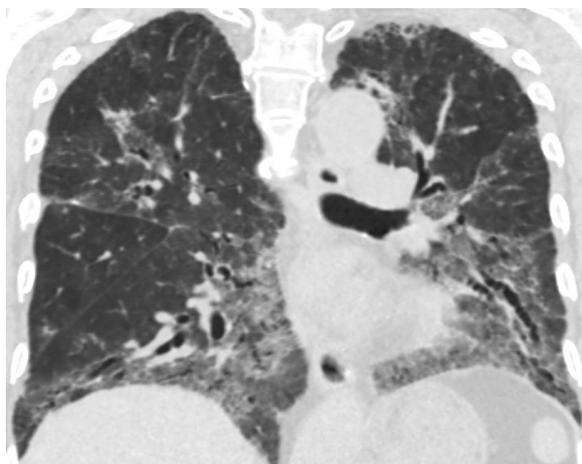


Рис.12.



Рис.13.

Рис.12. Женщина, 58 лет, фГП. На коронарном срезе отмечается преимущественное нижнедолевое распределение участков матового стекла и ретикулярных изменений, а также тракционных бронхоэктазов.

Рис.13 Мужчина, 63 года, ОИП. Коронарный срез демонстрирует наличие аналогичных изменений, но без определённой кранио-каудальной предрасположенности. Большая часть изменений сосредоточена в субплевральных отделах.

3.4 КТ/патогистологическое сопоставление

Для сопоставления данных диагностических методов был проведен корреляционный анализ и дальнейшее сравнением частот встречаемости каждого признака с составлением таблиц сопряжения. Для достижения большей достоверности результатов КТ-признаки были рассмотрены в виде присутствия или отсутствия признака. Значимой корреляционной связью ($p > 0,05$) обладали следующие пары признаков, представленные в таблице 15:

Таблица 15. Корреляционный анализ КТ/патогистологических признаков

ВРКТ- признак	Патогистологический признак	Сила корреляционной связи
Матовое стекло	Клеточный бронхиолит	-0,25
	Гранулёмы	-0,3
	Фиброз стенок альвеол	0,22
	Перибронхиолярный фиброз	0,35
	Гладкомышечная метаплазия	0,26
	Микросоты	0,43
	Лёгочная артериальная гипертензия - Медиа	0,28
Центрилобулярные очаги	Гладкомышечные клетки в фиброзе	-0,24
Эмфизематозные изменения	Перибронхиолярная инфильтрация	-0,23
Ретикулярные изменения	Инфильтрация стенок альвеол	-0,37
	Гранулёмы	-0,41
	Фиброз стенок альвеол	0,24
	Облитерирующий бронхиолит	0,4
	Перибронхиолярный фиброз	0,44

	Гладкомышечная метаплазия	0,35
	Микросоты	0,42
	Бронхиолэктазы	0,26
Сотовое лёгкое	Перибронхиолярный фиброз	0,28
	Микросоты	0,3
	Фибробластные фокусы	0,3
	Бронхиолэктазы	0,24
Тракционные bronхоэктазы	Инфильтрация стенок альвеол	-0,25
	Клеточный бронхиолит	-0,25
	Гранулёмы	-0,26
	Гладкомышечные клетки в фиброзе	0,3
	Организирующая пневмония	-0,24
	Перибронхиолярный фиброз	0,58
	Гладкомышечная метаплазия	0,57
	Микросоты	0,53
	Бронхиолэктазы	0,25

Согласно таблице 15, большая часть пар признаков соответствуют имеют корреляционные связи слабой или умеренной силы. Значительная корреляционная связь прослеживается только при рассмотрении сочетаний тракционных бронхоэктазов с перибронхиолярным фиброзом, гладкомышечной метаплазией и микросотовой перестройкой лёгочной ткани.



Рис.14. Мужчина, 59 лет, фГП. На аксиальном срезе определяются множественные участки матового стекла, с незначительно выраженными ретикулярными изменениями. Плотность участков матового стекла неравномерна, что соответствует симптому мозаичной плотности. Примечательно отсутствие таких признаков фиброза, как тракционные бронхоэктазы.

Таблица 16. Сравнение частот случаев сочетаний КТ и патогистологических признаков

ВРКТ-признак	Патогистологический признак	Число случаев присутствия обоих признаков	Число случаев отсутствия обоих признаков	Присутствие только КТ-признака	Присутствие только патогистологического признака
Матовое стекло	Клеточный бронхиолит	14	8	42	9
	гранулёмы	12	8	44	9
	Фиброз стенок альвеол	24	14	32	3
	Перибронхиолярный фиброз	39	12	17	5
	Гладкомышечная метаплазия	27	14	29	3
	микросоты	35	15	21	2
Центрилобулярные очаги	Гладкомышечные клетки в фиброзе	4	27	29	13
Эмфизема	Перибронхиолярная инфильтрация	4	28	27	14
Ретикулярные изменения	Инфильтрация стенок альвеол	15	3	47	8
	Гранулёмы	13	3	49	8
	Фиброз стенок альвеол	26	10	36	1
	Облитерирующий бронхиолит	55	6	7	5
	Перибронхиолярный фиброз	43	10	19	1
	Гладкомышечная метаплазия	30	11	32	0
	микросоты	37	11	25	0

	бронхиолоэктазы	20	11	42	0
Сотовое лёгкое	Перибронхиолярный фиброз	11	28	1	33
	микросоты	10	34	2	27
	Фибробластные фокусы	4	56	8	5
	Бронхиолоэктазы	6	47	6	14
Бронхоэктазы	Инфильтрация стенок альвеол	7	21	29	16
	Клеточный бронхиолит	7	21	29	16
	Гранулёмы	6	22	30	15
	Гладкомышечные клетки в фиброзе	13	33	23	4
	Организирующая пневмония	6	23	30	14
	Перибронхиолярный фиброз	32	25	4	12
	Гладкомышечная метаплазия	25	32	11	5
	микросоты	28	28	8	9
бронхиолоэктазы	14	31	22	6	

Используя данные, полученных в таблице 16, был проведён расчёт чувствительности, специфичности, а также прогностичности положительного и отрицательного результата.

Таблица 17. Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности.

ВРКТ-признак	Патогистологический признак	Чувствительность признака	Специфичность признака	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
--------------	-----------------------------	---------------------------	------------------------	----------------------------------------	----------------------------------------

Матовое стекло	Клеточный бронхиолит	60,9%	16,0%	25,0%	47,1%
	Гранулёмы	57,1%	15,4%	21,4%	21,4%
	НСИП фиброзный паттерн	88,9%	30,4%	42,8%	82,3%
	Перибронхиолярный фиброз	88,6%	41,4%	69,6%	70,5%
	Гладкомышечная метаплазия	90,0%	32,6%	48,2%	82,3%
	микросоты	94,6%	41,7%	62,5%	88,2%
Центрилобулярные очаги	Гладкомышечные клетки в фиброзе	23,5%	48,2%	12,1%	67,5%
Эмфизема	Перибронхиолярная инфильтрация	22,2%	50,9%	12,9%	66,66%
Ретикулярные изменения	НСИП клеточный паттерн	65,2%	6,0%	24,1%	27,2%
	Гранулёмы	61,9%	5,8%	20,9%	27,2%
	НСИП фиброзный паттерн	96,3%	21,7%	41,9%	90,9%
	Облитерирующий бронхиолит	91,7%	46,2%	88,7%	54,5%
	Перибронхиолярный фиброз	97,7%	34,5%	69,3%	90,9%
	Гладкомышечная метаплазия	100%	25,6%	48,4%	100,0%
	микросоты	100%	30,6%	59,6%	100,0%
	бронхиолоэктазы	100%	20,8%	32,2%	100,0%
Сотовое лёгкое	Перибронхиолярный фиброз	25,0%	96,6%	91,6%	45,9%
	микросоты	27,0%	94,4%	83,3%	55,7%
	Фибробластные фокусы	44,4%	87,5%	66,6%	91,8%
	Бронхиолоэктазы	30,0%	88,7%	50,0%	77,5%
Бронхоэктазы	Инфильтрация стенок альвеол	30,4%	42%	19,4%	56,7%
	Клеточный бронхиолит	30,4%	42%	19,4%	56,7%
	Гранулёмы	28,6%	42,3%	16,6%	59,4%

Гладкомышечные клетки в фиброзе	76,5%	58,9%	36,1%	89,1%
Организирующая пневмония	30,0%	43,4%	16,6%	62,1%
Перибронхиолярный фиброз	72,7%	86,2%	88,8%	67,5%
Гладкомышечная метаплазия	83,3%	74,4%	69,4%	86,4%
микросоты	75,7%	77,8%	77,7%	75,6%
бронхиолоэктазы	70,0%	58,5%	38,8%	83,7%

Исходя из полученных значений можно отметить, что большинство значимых сочетаний патогистологических признаков с симптомом матового стекла, ретикулярными изменениями и тракционными бронхоэктазами имеют высокие показатели чувствительности, но низкие показатели специфичности. В частности, это прослеживается при рассмотрении связи с патогистологическими признаками фиброза. Обратная зависимость прослеживается при рассмотрении сочетаний с симптомом сотового лёгкого, где прослеживается высокая специфичность для патогистологических признаков фиброза, но очень низкая чувствительность. Высокие показатели и чувствительности, и специфичности присутствовали только при сочетании тракционных бронхоэктазов с такими признаками как перибронхиолярный фиброз, гладкомышечная метаплазия и микросотовая деструкция лёгочной ткани. Положительная и отрицательная прогностическая ценность показывает высокие значения при рассмотрении отдельных пар признаков, такие как ретикулярные изменения и облитерирующий бронхиолит, сотовое лёгкое и тракционные бронхоэктазы с перибронхиолярным фиброзом и микросотами.



Рис.15.

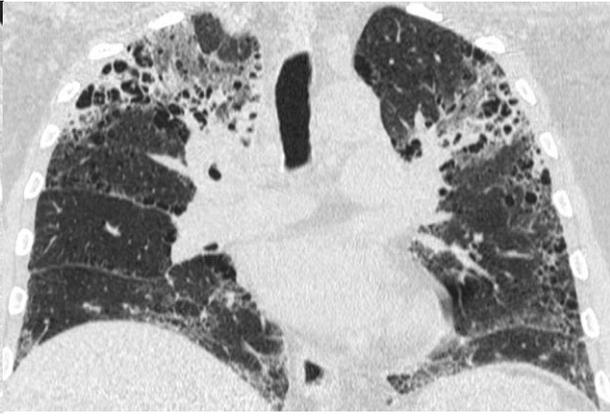


Рис.16

Рис. 15. Мужчина, 68 лет, фГП. На аксиальном срезе определяются участки уплотнения матового стекла, ретикулярные изменения, а также множественные воздушные полости с различной толщиной стенок, более вероятно соответствующие парасептальной эмфиземе.

Рис.16. Коронарный срез также демонстрирует преимущественно верхнедолевое распределение изменений. Несмотря на отсутствие тракционных бронхоэктазов и симптома сотового лёгкого, по данным патогистологического исследования выявленные изменения носят фиброзный характер.

3.5 Выявление критериев диагностики ГП

Формирование критериев диагностики ГП производилось на основе моделей бинарной логистической регрессии, представляющей из себя математическую функцию.

Назначением данной регрессионной модели является оценка вероятности наличия фиброзной формы ГП при сравнении с нефиброзным ГП на основании ряда предикторов заболевания. Сумма предикторов и их коэффициентов формируют уравнение логистической функции. Само уравнение можно представить следующим образом: $P_{(y=1)} = F(z)$; где $P_{(y=1)}$ - вероятность события, при этом $F(z)$ – является собственно логистической функцией и $F(z)=1/1+e^{-z}$, где Z равен сумме предикторов и их коэффициентов. Каждый предиктор был представлен в виде среднего значения суммы рангов. Качество регрессионной модели оценивалось путём расчёта показателя псевдо- R^2 по Nagelkerke,

воспроизводимость модели оценивалась тестом Хосмера-Лемешоу. Отбор признаков-предикторов осуществлялся в автоматическом режиме последовательно по Вальду - для демонстрации были выбраны финальные модели, полученные на последнем шаге отбора признаков-предикторов. Некоторые модели были модернизированы методом ручного подбора признаков-предикторов заболевания с целью улучшения качества модели. Для оценки возможности практического использования регрессионных моделей были также построены ROC-кривые результатов расчёта логистической функции, а также была оценена их чувствительность и специфичность.

Начальная модель логистической регрессии состояла из предикторов, отобранных в автоматическом режиме последовательно по Вальду. Признак расценивается как достоверный при значении $p < 0.05$. В модель вошли ВРКТ-признаки, имевшие наибольшую достоверность различий при сравнении групп нефиброзного и фиброзного ГП, как в качественном, так и в полуколичественном соотношении

Таблица 18. Оценка достоверности различий ВРКТ-признаков для модели регрессии нфГП/фГП

Признаки-предикторы	Среднее значение рангов	Достоверность
Процент распространённости матового стекла	1,272	0,259
Процент распространённости ретикулярных изменений	1,996	0,158
Распространённость мозаичной плотности	0,241	0,623
Наличие центрилобулярных очагов	0,461	0,497

Процент распространённости сотового лёгкого	0.782	0.376
Наличие эмфиземы	0.925	0.336
Наличие тракционных бронхоэктазов	12.655	0.000
Преимущественная локализация изменений – все доли	0,556	0,456
Преимущественное плоскостное распределение - диффузное	0,004	0,947

На основании выбранных признаков можно составить модель логистической регрессии.

Таблица 19. Признаки, выделенные для первой регрессионной модели

предиктор	Коэффициент	Значимость параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие тракционных бронхоэктазов	2,549	0,002	12,800	2,539	64,532

При автоматическом подборе предикторов фиброзного ГП был выбран единственный признак в виде наличия тракционных бронхоэктазов, как наиболее значимого признака при сопоставлении нефиброзного и фиброзного ГП, что также соответствует данным из таблицы 9, где формы заболевания также достоверно различались по признаку тракционных бронхоэктазов. Показатель качества данной модели – псевдо- $R^2 = 0,299$, что не соответствует удовлетворительному результату,

значимость показателя теста Хосмера-Лемешоу соответствовала 0,000, что означает отрицательный результат теста. Точность модели – 77,0%.

Для улучшения показателей регрессионной модели была создана вторая модель, в которую вошли предикторы, выделенные вручную. В данную модель также вошли ВРКТ-признаки, имевшие наибольшую достоверность различий при сравнении групп нефиброзного и фиброзного ГП, как в качественном, так и в полуколичественном соотношении.

Таблица 20. Признаки выделенные для второй регрессионной модели

предиктор	Коэффициент предиктора	Значимость параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие тракционных бронхоэктазов	3,015	<0,000	20,381	3,802	114,363
Процент матового стекла	0,041	0,120	1,041	0,985	1,114

Во вторую регрессионную модель был добавлен симптом матового стекла, выраженный полуколичественно. Его значимость оказалась существенно меньшей по сравнению с признаком наличия тракционных бронхоэктазов, который сохранил свою значимость. Показатель псевдо- $R^2 = 0,410$, значимость результата теста Хосмера-Лемешоу равнялась 0,229, что свидетельствует об увеличении качества регрессионной модели. Точность модели – 75,3%

Введение дополнительных, менее значимых, признаков в регрессионную модель может также увеличить качество модели и дать дополнительные возможности для практического применения модели в клинической практике. Для следующей модели признаки также были внесены вручную.

Таблица 21. Признаки, выделенные для третьей регрессионной модели

предиктор	Коэффициент предиктора	Достоверность параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие тракционных бронхоэктазов	3,037	<0,000	20,852	3,802	114,363
Процент матового стекла	0,047	0,138	1,048	0,985	1,114
Выраженность мозаичной плотности	-0,139	0,418	0,871	0,622	1,218
Процент ретикулярных изменений	0,011	0,816	1,011	0,923	1,108

Данные признаки были отобраны из-за наличия достоверных различий признаков между группами нефиброзного ГП и фиброзного ГП. Исключение составляет симптом мозаичной плотности, не имевший значимых различий между указанными группами, однако являющимся одним из наиболее важных дифференциально-диагностических признаков. Качество модели незначительно улучшилось – показатель псевдо- $R^2 = 0,421$, значимость результата теста Хосмера-Лемешоу соответствовала 0,365. Однако низкие показатели значимости введённых признаков ограничивают их использование вне данной модели, где наиболее значимым предиктором по-прежнему являются тракционные бронхоэктазы. Точность модели составляла 79,5%

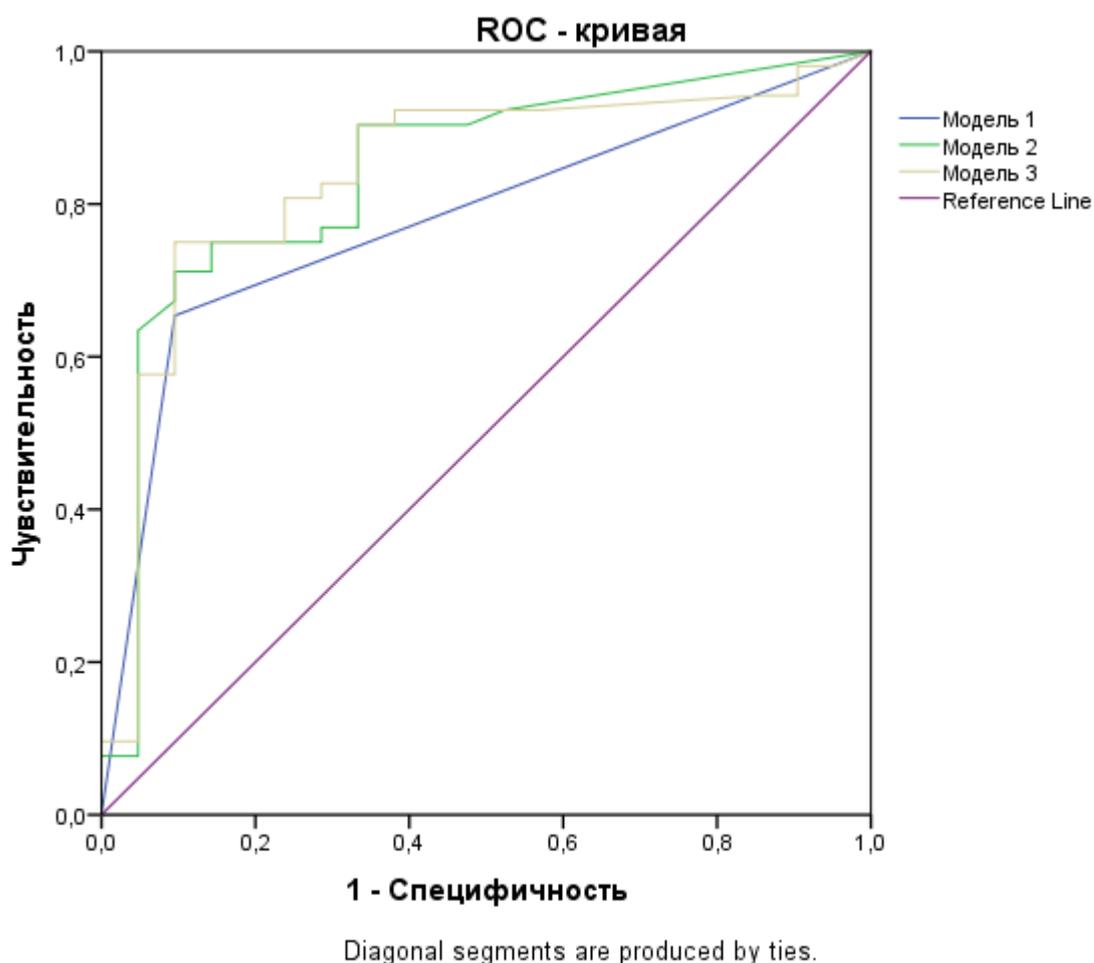


Рисунок 17. ROC-кривые предложенных регрессионных моделей.

Таблица 22. Параметры регрессионных моделей относительно ROC-кривой

Результат	Площадь под кривой модели	Достоверность	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Модель 1	0,779 ± 0,057	0,000	0,668	0,891
Модель 2	0,843 ± 0,053	0,000	0,739	0,947
Модель 3	0,841 ± 0,053	0,000	0,737	0,946

При сравнительной характеристике ROC-кривых предложенных регрессионных моделей можно отметить высокую схожесть площадей модели 2 и модели 3, что говорит о незначительном вкладе симптомов мозаичной плотности и ретикулярных изменений в дифференциальную диагностику форм ГП. Площадь

под кривой для каждой модели соответствует высокому качеству, достоверность всех моделей позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что говорит о возможности их использования.

Показатели чувствительности модели 1 соответствует 65,4%, а специфичности – 99,1%. Чувствительность и специфичность моделей 2 и 3 представлены в таблице 23:

Таблица 23. Показатели чувствительности и специфичности регрессионных модели нфГП/фГП.

Модель 2			Модель 3		
результат	Ч*	С**	результат	Ч	С
0,3960-0,4901	92,3%-76,9%	47,6%-66,7%	0,2669-0,4927	98,1%-82,7%	0,5%-66,7%
0,5053-0,7426	76,9%-71,2%	71,4%-99,1%	0,5046-0,7561	82,7%-71,2%	71,4%-99,1%
0,8585-1,0000	69,2%-0,0%	99,1%-100,0%	0,8538-1,0000	69,2%-0,0%	99,1%-100,0%

Примечание к таблице 23: *Ч- чувствительность; **С - специфичность

Результаты расчёта объединены в интервалы, и имеют следующую закономерность: при увеличении значения коэффициента предсказанной вероятности результата чувствительность показателя уменьшается, но увеличивается специфичность. Как видно из таблицы 23, значения результата свыше 0,7 имеют сбалансированные показатели чувствительности и специфичности.

3.6 Дифференциальная диагностика фГП/ОИП

Дифференциальная диагностика фГП от обычной интерстициальной пневмонии также производилось на основе моделей бинарной логистической регрессии, описанной выше. Было также сформировано несколько моделей бинарной логистической регрессии.

Начальная модель логистической регрессии состояла из предикторов, отобранных в автоматическом режиме последовательно по Вальду. Признак расценивается как достоверный при значении $p < 0.05$. Помимо ВРКТ-признаков в

данную модель также вошли параметры возраста и пола, а также распределения признаков.

Таблица 24. Оценка достоверности различий признаков для формирования регрессионной модели фГП/ОИП

признаки	Среднее значение рангов	Достоверность
Возраст на момент исследования	22,263	0,000
Мужской пол	10,510	0,001
Процент распространённости матового стекла	0,983	0,321
Процент распространённости консолидации	1,190	0,275
Наличие центрилобулярных очагов	13,191	0,000
Наличие симптома мозаичной плотности	6,009	0,013
Выраженность мозаичной плотности	6,151	0,013
Процент распространённости ретикулярных изменений	1,048	0,306
Процент распространённости сотового лёгкого	16,306	0,000
Наличие эмфиземы	3,696	0,055
Наличие тракционных бронхоэктазов	9,711	0,002
Преимущественная локализация изменений – все доли	6,219	0,013

Преимущественное плоскостное распределение - диффузное	14,475	0,000
--------------------------------------------------------------	--------	-------

Исходя из данных таблицы 24, показатели большинства выделенных признаков являются достоверными, за исключением процента распространённости симптомов матового стекла, консолидации и ретикулярных изменений. Первая регрессионная модель на основании полученных данных выглядит следующим образом:

Таблица 25. Первая регрессионная модель прогноза фГП относительно ОИП

предиктор	Коэффициент предиктора	Достоверность параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие центрилобулярных очагов	3,742	0,018	42,198	1,909	932,600
Процент распространённости сотового лёгкого	-0,615	0,016	0,541	0,327	0,894
Возраст на момент исследования	-0,249	0,005	0,780	0,657	0,926
Мужской пол	-6,734	0,056	0,001	0,000	1,173

Показатель псевдо – R^2 данной модели находится на уровне 0,863, значимость результата теста Хосмера - Лемешоу - 0,860. Показатель точности регрессионной модели – 91,5%. Полученные показатели свидетельствуют о высоком качестве модели, а также возможности её воспроизводимости. Полученные данные в таблице 24 указывают на наличие только двух ВРКТ-

признаков в качестве предикторов заболевания, при этом остальные предикторы касаются характеристики пола и возраста.

Расширение возможностей модели прогнозирования заболевания может быть достигнуто введением дополнительных ВРКТ-признаков, которые были отобраны в автоматическом режиме по Вальду. При этом в ручном режиме были удалены признаки возраста и пола.

Таблица 26. Вторая регрессионная модель прогноза фГП относительно ОИП

предиктор	Коэффициент предиктора	Достоверность параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие центрилобулярных очагов	4,312	0,009	74,617	2,965	1877,946
Процент распространённости сотового лёгкого	-0,280	0,005	0,541	0,327	0,894
Преимущественная локализация изменений – все доли	-1,931	0,033	0,145	0,025	0,856
Преимущественное аксиальное распределение - диффузное	2,547	0,003	12,771	2,336	69,812

Вторая регрессионная модель состоит только из ВРКТ-признаков, однако в модель были введены параметры распределения признаков, но ни одного дополнительного ВРКТ-признака, несмотря на высокую значимость некоторых рассматриваемых признаков-предикторов из таблицы 24. При этом отмечается снижение показателей качества и воспроизводимости модели – показатель псевдо-

R2 – 0,688, а значимость теста Хосмера-Лемешоу – 0,226. Однако полученные результаты свидетельствуют о высоком качестве модели, как и о возможности её воспроизведения. Показатель точности регрессионной модели соответствует 85,9%.

При последовательном отборе признаков по Вальду отмечалось уменьшение параметра достоверности некоторых признаков. В частности, данная закономерность касается симптома мозаичной плотности.

Для определения влияния других ВРКТ-признаков на результат регрессионной модели был проведён ручной подбор признаков-предикторов. Подбор осуществлялся на основании достоверных различий между группами заболеваний по ВРКТ-признаку.

Таблица 27. Третья регрессионная модель прогноза фГП относительно ОИП

предиктор	Коэффициент Предиктора	Достоверность параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие центрилобулярных очагов	4,441	0,005	84,844	3,702	1944,304
Процент распространённости сотового лёгкого	-0,252	0,009	0,778	0,643	0,940
Процент распространённости ретикулярных изменений	-0,075	0,091	0,928	0,850	1,012
Наличие и выраженность мозаичной плотности	0,434	0,141	1,543	0,866	2,750

Преимущественная локализация изменений – все доли	-1,900	0,046	0,150	0,023	0,966
Преимущественное аксиальное распределение - диффузное	2,179	0,020	8,841	1,412	55,360

В третью регрессионную модель были вручную внесены такие признаки как процент распространённости ретикулярных изменений, а также наличие и выраженность симптома мозаичной плотности. Как видно из таблицы 26, выбранные признаки не могут считаться достоверными, при этом значимость ранее рассматриваемых признаков в первой и второй моделях незначительно уменьшилась. При этом показатели качества и воспроизводимости моделей улучшились – показатель псевдо- R^2 равен 0,724, значимость теста Хосмера – Лемешоу – 0,903, что также говорит о высоком качестве и воспроизводимости модели. Точность третьей регрессионной модели – 88,7%.

Для оценки роли симптома мозаичной плотности в прогнозе заболевания фГП была создана четвёртая модель логистической регрессии.

Таблица 28. Четвёртая регрессионная модель прогноза фГП относительно ОИП

предиктор	Коэффициент предиктора	Достоверность параметра	Отношение шансов	Доверительный интервал (CL=95%)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие центрилобулярных очагов	4,370	0,008	79,008	3,084	2023,863
Процент распространённости	-0,257	0,009	0,774	0,637	0,939

сотового лёгкого					
Наличие и выраженность мозаичной плотности	0,308	0,261	1,361	0,795	2,330
Преимущественная локализация изменений – все доли	-1,989	0,031	0,137	0,023	0,832
Преимущественное аксиальное распределение - диффузное	2,155	0,018	8,629	1,454	51,211

Четвёртая регрессионная модель показывает, что выраженность симптома мозаичной плотности имеет достаточно низкую достоверность, не позволяющую отвергнуть нулевую гипотезу, что характеризует незначительный вклад симптома в модель. Параметры остальных признаков-предикторов изменились незначительно.

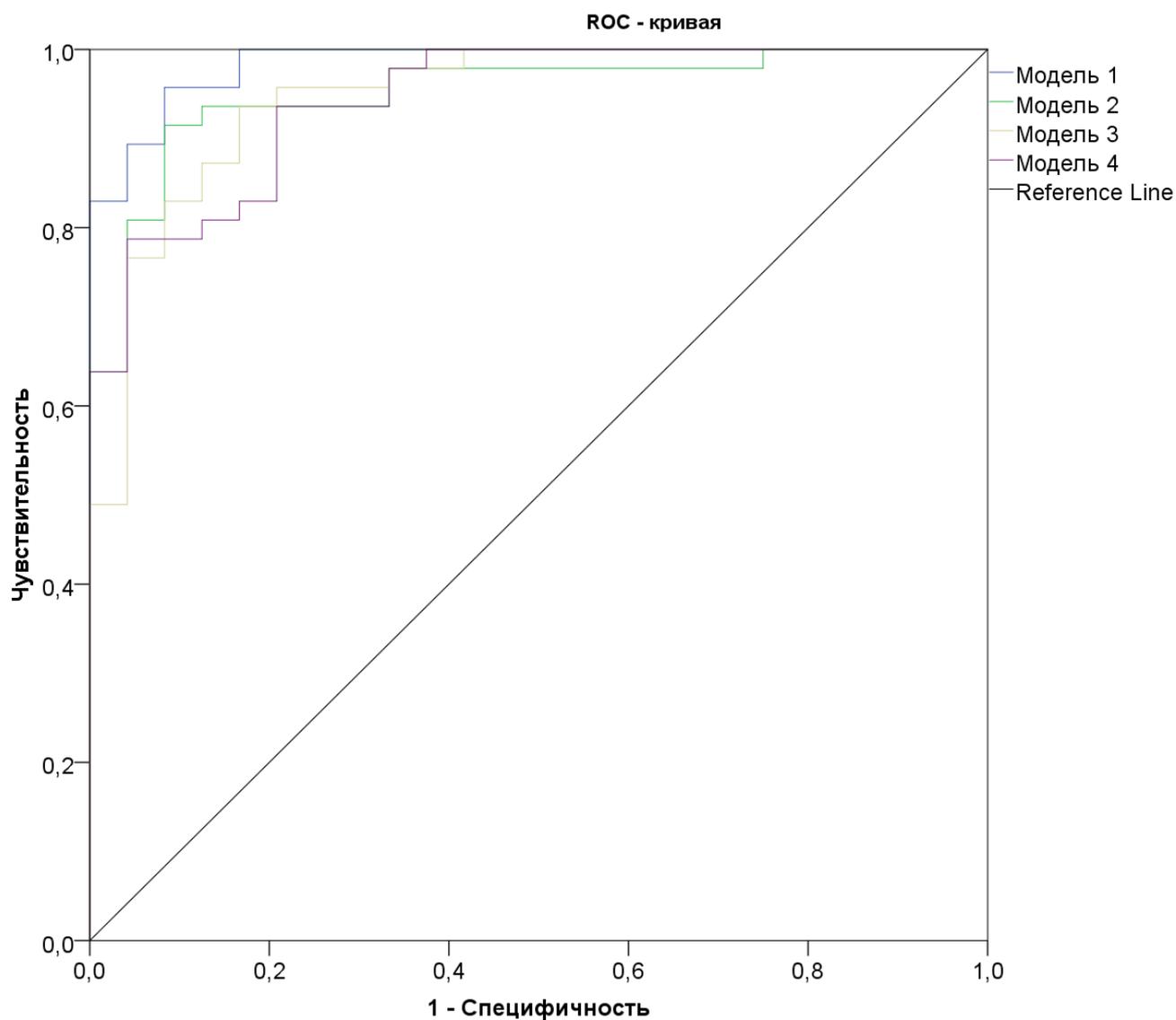


Рис. 18. ROC-кривые регрессионных моделей фГП/ОИП

Таблица 29. Параметры регрессионных моделей фГП/ОИП относительно ROC-кривой

Результат	Площадь под кривой модели	Достоверность	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Модель 1	0,985 ± 0,010	0,000	0,964	1,000
Модель 2	0,951 ± 0,025	0,000	0,903	0,999
Модель 3	0,947 ± 0,027	0,000	0,894	0,999
Модель 4	0,943 ± 0,025	0,000	0,894	0,993

По данным таблицы 29 также можно отметить высокое качество предложенных моделей, достоверность которых позволяет отвергнуть нулевую гипотезу.

Таблица 30. Показатели чувствительности и специфичности параметров регрессионных моделей фГП/ОИП

Модель 1			Модель 2		
коэффициент	Ч*	С**	коэффициент	Ч	С
0,0-0,3957	100%-95,7%	5,2%-87,5%	0,0-0,6018	100,0%-93,6%	4,2%-79,2%
0,4187-0,8803	95,7%-83,0%	91,7%-95,8%	0,6086-0,7705	93,6%-78,7%	83,3%-95,8%
0,9227-1,0	83,0%-2,1%	100%	0,8517-1,0	66,0%-8,5%	100,00%
Модель 3			Модель 4		
коэффициент	Ч	С	коэффициент	Ч	С
0,0-0,5122	100,0%-93,6%	4,2%-79,2%	0,0-0,6291	100,0%-83,0%	4,2%-79,2%
0,5600-0,8872	93,6%-70,2%	83,7%-95,8%	0,6488-0,8840	83,2%-70,2%	83,3%-95,8%
0,9074-1,0	68,1%-2,1%	95,8%-100,0%	0,9103-1,0	66,0%-2,1%	95,8%-100,0%

Примечание к таблице 30: Ч-чувствительность, С-специфичность

Таблица 30 демонстрирует, что достижение весьма высоких показателей чувствительности и специфичности в модели 1 возможно и при относительно небольших цифрах коэффициентов предсказанной вероятности расчёта функции – до 0,4, а при дальнейшем повышении параметра – до 0,9 – чувствительность и специфичность значений меняется незначительно. В моделях 2,3 и 4 для достижения оптимальных показателей чувствительности и специфичности требуются значительно большие значения коэффициента – от 0,5-0,6 и выше.

Раздел 3. Заключение

Обсуждение

Использование высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких является критически важным элементом, позволяющим обнаружить заболевание, охарактеризовать патологические изменения и проводить дальнейшее динамическое наблюдение пациента. По этой причине метод ВРКТ является одним из ключевых в диагностике ГП. Однако патологические признаки ГП в ВРКТ-исследовании являются низкоспецифичными и не позволяют достоверно указать на правильный диагноз, что в дальнейшем требует применения дополнительных методов диагностики, в частности – патогистологическое исследование биоптатов лёгочной ткани. Новые диагностические рекомендации ATS (57), а также рекомендации журнала CHEST (119) облегчили процесс диагностики ГП, введя диагностические критерии для каждой формы ГП. Несмотря на данное обновление диагностического алгоритма, значительная часть пациентов по-прежнему имеет недостоверные признаки ГП, что требует применение патогистологического исследования. Дифференциальная диагностика фиброзной формы ГП с другими фиброзными интерстициальными заболеваниями лёгких также может представлять определённые сложности, требующими детального анализа ВРКТ-исследований. Соответственно, целью данной научно-исследовательской работы является выработка рентенологических критериев дифференциальной диагностики фиброзного ГП с нефиброзным ГП, а также с ОИП. Для достижения цели исследования было проведено сопоставление результатов ВРКТ-исследования пациентов нефиброзного ГП и фиброзного ГП, фиброзного ГП и ОИП, сопоставление результатов ВРКТ-исследования и патогистологического исследования пациентов с ГП.

Для анализа были выбраны параметры пола и возраста пациентов, ВРКТ-признаки и патогистологические признаки. Выбор ВРКТ - признаков для анализа

проводился на основании наиболее часто встречающихся признаков в научной литературе. Помимо них была оценена общая кранио-каудальная и плоскостная распространённость изменений.

Для поиска рентгенологических критериев был предложен в том числе полуколичественный метод оценки ВРКТ-изображений, основанный на расчёте процентного соотношения патологически изменённой лёгочной ткани к интактной. Применение данной методики анализа может предоставить дополнительную информацию о выраженности патологических изменений, что может помочь в дифференцировке интерстициальных заболеваний лёгких. Дополнительно была проведён подсчёт распространённости полуколичественных изменений в верхних и нижних долях лёгких с целью выявления закономерности распределения признаков.

Было установлено, что при сравнении нефиброзной и фиброзной форм ГП соотношение мужчин и женщин практически не различаются, а средний возраст пациентов в некоторой степени выше в группе пациентов с фиброзным ГП. При рассмотрении ВРКТ-признаков можно отметить наличие достоверных различий форм заболевания по наличию симптома матового стекла, ретикулярным изменениям, симптому сотового лёгкого, а также тракционным бронхоэктазам. Важно отметить, что процент поражения лёгочной ткани выявленный полуколичественными методами, также отличался – симптомы матового стекла, ретикулярные изменения, а также симптом сотового лёгкого значительно преобладали у пациентов с фиброзным ГП. Традиционно симптом матового стекла не рассматривался как проявление фиброзной формы ГП, однако полученные данные указывают на значительное количество пациентов с симптомом матового стекла у пациентов с фГП. При сравнении распределения полуколичественных признаков были отмечены достоверные различия между группами пациентов с нфГП и фГП, однако данные различия основаны на общем проценте выраженности изменений, который значительно отличается в группах нфГП и фГП. Следовательно, полуколичественный подсчёт распределения признаков позволяет

сделать предположение о преимущественно нижнедолевой локализации таких признаков как симптом матового стекла, ретикулярных изменений и симптома сотового лёгкого.

При сопоставлении фГП и ОИП было определено, что заболевания достоверно различаются по следующим признакам: центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, больший процент выраженности ретикулярных изменений, а также по наличию и большему проценту выраженности симптома сотового лёгкого при фГП и тракционным бронхоэктазам. Примечательно, что симптом матового стекла не является достоверным дифференциально-диагностическим признаком, так как при ОИП он также был значительно выражен, но меньше чем при фГП. Также необходимо указать, что тракционные бронхоэктазы, являясь важнейшим признаком фиброза, отсутствуют в 35% случаев у пациентов с фГП, что объясняет достоверность различий между группами пациентов. Интерес представляет кранио-каудальное распределение изменений – было выявлено, что при рассмотрении распределения всех исследуемых признаков, более чем у 80% пациентов из группы ОИП преобладает диффузное распределение патологических изменений, что не соответствует рекомендациям по диагностике идиопатического лёгочного фиброза (4). Это также подтверждается полуколичественной оценкой распространённости изменений – в среднем отмечается некоторое преобладание выраженности изменений в нижних долях, однако выраженность верхнедолевого распределения не позволяет однозначно указывать на преобладание нижнедолевой локализации изменений. При сравнении с группой фГП показатель диффузного распределения всех признаков составляет 49%, при этом изменения сосредоточены преимущественно в нижних долях у 43% пациентов.

При КТ/патоморфологическом сопоставлении было выявлено наличие взаимосвязи патогистологических проявлений фиброза с традиционными КТ-признаками фиброзного ГП, такие как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и симптом сотового лёгкого. Наиболее сильные взаимосвязи были

выявлены между тракционными бронхоэктазами и рядом патогистологических признаков: перибронхиоллярный фиброз, гладкомышечная метаплазия и наличие микросот. Указанные параметры имели наиболее сбалансированные параметры чувствительности и специфичности, что может говорить об определённом уровне соответствия ВРКТ-признака патогистологическому признаку. Также обращает на себя внимание низкая чувствительность и весьма высокая специфичность связи симптома сотового лёгкого и патогистологических признаков фиброза, что может быть связано с низкой частотой встречаемости симптома сотовое лёгкое у пациентов с фГП. Однако те же самые патогистологические признаки фиброза также имели достоверные взаимосвязи с симптомом матового стекла, и отличались высокой чувствительностью и низкой специфичностью. Аналогичным образом характеризуются взаимосвязи патогистологических признаков фиброза с ретикулярными изменениями. Подобные показатели чувствительности и специфичности могут указывать на множественность патогистологических проявлений симптома матового стекла и ретикулярных изменений, в том числе – манифестации фиброзных изменений подобными признаками.

При обнаружении данных соответствий был проведен дополнительный анализ ВРКТ-изображений, для поиска сочетаний симптома матового стекла с тракционными бронхоэктазами, которые являются ярким ВРКТ-признаком наличия фиброза. Было выявлено, что тракционные бронхоэктазы располагаются в зонах матового стекла в подавляющем большинстве случаев, что также показывает возможность определения симптома матового стекла как признака фиброза.

Регрессионные модели нфГП/фГП указывают на признак тракционных бронхоэктазов, как на единственный достоверный признак, позволяющий провести дифференциальную диагностику форм ГП, с высокой специфичностью – 91,5%, но достаточно низкой чувствительностью, соответствующей частоте присутствия признака – у 65,4% пациентов. Последующие ручные регрессионные модели нфГП/фГП необходимы для увеличения этих показателей, однако их использование отдельно от признака тракционных бронхоэктазов может быть

затруднено из-за низких показателей коэффициентов регрессионной модели. Практическое применение регрессионных моделей производится согласно формуле $1/1+e^{-z}$, где Z = сумма коэффициентов, умноженных на соответствующие им переменные, e – основание натурального логарифма, математическая константа, равная 2,72. Переменными в уравнении являются либо процент выраженности симптома, либо наличие/отсутствие признака, а в случае симптома мозаичной плотности – количество долей с данным симптомом.

Применение регрессионной модели под номером 3, содержащей большее число ВРКТ-признаков и показавшая наибольшие параметры качества и воспроизводимости, показало следующие результаты:

- отсутствие тракционных бронхоэктазов, наличие мозаичной плотности в 5 долях, выраженность симптома матового стекла – 27,4%, выраженность ретикулярных изменений – 1%. Пациент имеет морфологически верифицированный диагноз нфГП. $Z = -0,695 + 0,047*27,4+0,011*1= 0,604$. Следовательно, $1/1+2,72^{-0,604} = 0,6466$. Данный показатель имеет чувствительность 75,0%, специфичность 91,5%.

- отсутствие тракционных бронхоэктазов, отсутствие мозаичной плотности, выраженность симптома матового стекла – 8,7%, выраженность ретикулярных изменений – 16,5%. Пациент имеет морфологически верифицированный диагноз фГП: $Z = 0,047*8,7+0,011*16,5=0,5904$. Следовательно, $1/1+2,72^{-0,5904}=0,6435$. Данный показатель прогноза фГП имеет аналогичные показатели: чувствительность 73%, специфичность 91,5%.

- наличие тракционных бронхоэктазов, наличие мозаичной плотности в 5 долях выраженность симптома матового стекла = 5%, выраженность ретикулярных изменений = 8%. Пациент имеет морфологически верифицированный диагноз фГП: $Z = 3,037 + 0,047*5 - 0,695 + 0,011*8 = 2,665$. Следовательно, $1/1+2,72^{-2,665} = 0,935$. Данный показатель прогноза фГП имеет следующие значения: чувствительность = 51,9%, специфичность = 95,2%.

Соответственно, тракционные бронхоэктазы являются значимым предиктором, присутствие которого наиболее сильно влияет на дифференциальную диагностику нфГП/фГП, однако другие КТ-признаки в модели дополнительно увеличивают специфичность результатов при большой выраженности признаков, начиная от 20-25%. Несмотря на небольшие средние значения процента выраженности симптома матового стекла и ретикулярных изменений при нфГП, в некоторых случаях нфГП выраженность указанных симптомов может быть весьма значительной. Подобная ситуация может привести к ошибочному диагнозу фГП у пациента с нфГП. Следовательно, использование других признаков-предикторов при отсутствии тракционных бронхоэктазов невозможно в рамках текущей модели. В рамках данной регрессионной модели для достоверной диагностики фГП целесообразным может быть принятие коэффициента предсказанной вероятности величиной от 0,8 и выше. Важно отметить, что низкие средние значения выраженности симптома матового стекла и ретикулярных изменений могут объясняться полным отсутствием какого-либо из этих признаков у пациента – симптом матового стекла и ретикулярные изменения присутствовали только у половины пациентов в группе нфГП. Удивительным является влияние симптома мозаичной плотности, наличие которого указывает на диагноз нфГП.

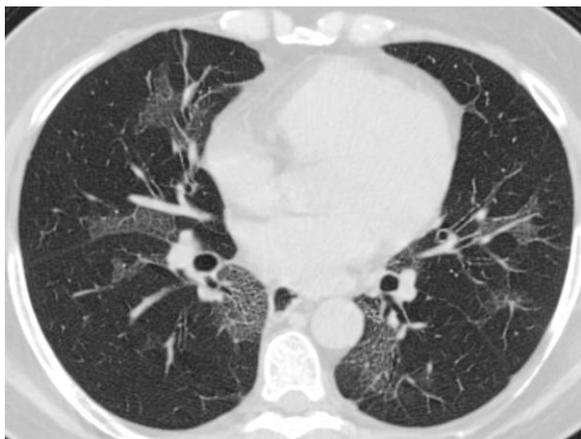


Рис.19

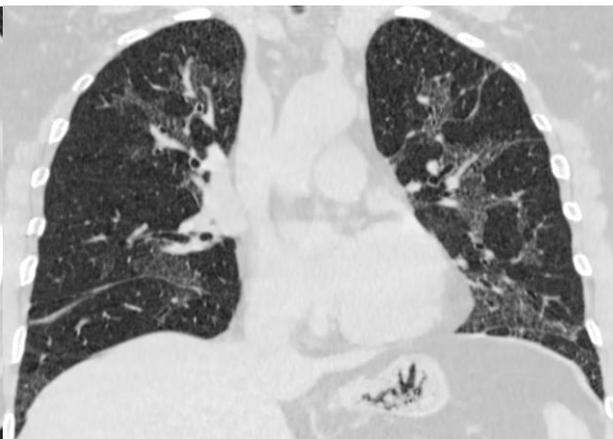


Рис.20

Рис.19. Женщина 51 год, нфГП. На аксиальном срезе определяются сочетанные участки матового стекла и ретикулярных изменений, также формирующие картину мозаичной плотности.

Рис.20. Коронарный срез демонстрирует распределение равномерное диффузное распределение признаков. Учитывая достаточно высокую степень выраженности изменений (18-20% выраженности матового стекла и ретикулярных изменений), в подобных случаях возможно ошибочное определение диагноза фГП в рамках предложенной регрессионной модели.

При рассмотрении регрессионных моделей фГП/ОИП можно отметить множество дифференциально-диагностических признаков, однако наиболее значимые признаки относятся к параметрам пола и возраста пациентов. Среди важнейших ВРКТ-признаков отмечается наличие центрилобулярных очагов, а также процент выраженности симптома сотового лёгкого. При этом несколько менее важными признаками являются параметры распределения – например, диффузные кранио-каудальные изменения были указаны как более характерные для ОИП, чем для фГП. Данная особенность противоречит современным рекомендациям, указывающим на нижнедолевое субплевральное распределение как на характерный признак ОИП (44). Вместе с тем это также вступает в противоречие с рекомендациями по диагностике ГП, где указывается диффузное, равномерное распределение по всем долям, как наиболее характерное при ГП. В качестве примера можно рассмотреть регрессионные модели под номером 1 и 3. Первая модель содержит параметры возраста и пола пациентов, третья модель, в свою очередь, содержит непосредственно ВРКТ-признаки и их распределение.

Примеры первой регрессионной модели:

- возраст пациента – 25 лет, мужской пол, наличие центрилобулярных очагов, сотовое лёгкое отсутствует. Пациент имеет морфологически верифицированный фГП. Расчёт выражается следующим образом: $Z = -0,249 \cdot 25 - 6,734 + 3,742 = -9,217$. Следовательно, $1 / (1 + 2.72^{-9,217}) = 0,9998$. Чувствительность показателя прогноза фГП имеет специфичность 100%, однако чувствительность оценивается в 0,0%, что характеризует практически максимальную вероятность диагноза фГП.

- возраст пациента – 78 лет, мужской пол, присутствуют центрилобулярные очаги, симптом сотового лёгкого отсутствует. $Z = 0,249 \cdot 78 - 6,734 + 3,742 = -22,414$. Следовательно, $1 / (1 + 2.72^{-22,414}) = 1,817 \times 10^{(-10)}$. Данный показатель

описывает нулевую вероятность диагноза фГП, с параметрами чувствительности и специфичности 100%. Примечательно, что результат морфологической верификации у данного пациента соответствует картине фиброзного ГП.

- возраст пациента – 63 года, мужской пол, центрилобулярные очаги отсутствуют, процент выраженности сотового лёгкого - 5,1%. $Z = -0,249*63-6,734-0,615*5 = -25,496$. Следовательно, $1/1+2,72^{-25,496} = 1,072 \times 10^{(-13)}$. Данный результат также описывает практически нулевую вероятность диагноза фГП, с параметрами чувствительности и специфичности 100%. Данный пациент имеет установленную ВРКТ-картину типичного паттерна ОИП.

Первая модель демонстрирует, что параметры пола и возраста влияют на дифференциальную диагностику фГП и ОИП значительно сильнее, чем могут повлиять ВРКТ-признаки. По этой причине использование данной модели в практической деятельности является весьма ограниченным. Учитывая, что при исследовании группы пациентов с фГП было выявлено отсутствие центрилобулярных очагов более чем в половине случаев, у пожилых пациентов может быть ошибочно диагностирован ОИП, как это было продемонстрировано во второй комбинации признаков. Следовательно, использование модели фГП/ОИП, основанной на ВРКТ-признаках и их распределении, может быть более обоснованным.

Примеры третьей регрессионной модели:

- отсутствие центрилобулярных очагов, ретикулярные изменения – 12%, мозаичная плотность выражена в 5 долях, диффузное распределение признаков в кранио-каудальном и аксиальном направлении, симптом сотового лёгкого отсутствует. Пациент имеет морфологический диагноз фГП. $Z = -0,075*12+0,434*5-1,900+2,179 = 1,549$. Следовательно, $1/1+2,72^{-1,549} = 0,8250$. Чувствительность результата составляет 76%, специфичность 95,8%

- центрилобулярные очаги отсутствуют, ретикулярные изменения – 19,1%, мозаичная плотность выражена в 3 долях, диффузное распределение в кранио-

каудальном направлении, субплевральное распределение в аксиальной плоскости, симптом сотового лёгкого - 4,2%. Пациент имеет морфологический диагноз фГП. $Z = -0,075*19,1+0,434*3-1,900-0,252*4,2 = -3,089$. Следовательно, $1/1+2,72^{3,089} = 0,0434$. Показатель имеет значение чувствительности 100%, специфичности – 25%, что в большей степени соответствует диагнозу ОИП, при наличии морфологической верификации фГП.

- центрилобулярные очаги отсутствуют, ретикулярные изменения – 10,4%, мозаичная плотность отсутствует, диффузное распределение в кранио-каудальном направлении, субплевральное распределение в аксиальной плоскости, симптом сотового лёгкого – 9,4%. Пациент имеет установленную ВРКТ-картину типичного ОИП. $Z = -0,075*10,4-1,900-0,252*9,4 = -5,049$. Следовательно, $1/1+2,72^{5,049} = 0,0063$. Показатель имеет значение чувствительности 100%, и специфичности около 10%, что соответствует крайне низкой вероятности диагноза фГП.

Данные примеры показывают возможность дифференциальной диагностики ОИП при помощи ВРКТ-признаков. Представленная модель показывает, что наиболее значимым дифференциально-диагностическим ВРКТ-признаком фГП являются центрилобулярные очаги, а также диффузное аксиальное распределение признаков. Для ОИП более характерным являются в среднем более распространённые ретикулярные изменения, наличие и большая распространённость симптома сотового лёгкого, а также диффузное кранио-каудальное распределение признаков. Отдельно необходимо рассмотреть симптом мозаичной плотности. В процессе автоматического отбора признаков-предикторов для регрессионной модели было отмечено понижение значимости симптома мозаичной плотности, вероятно по причине наличия определённой корреляционной связи мозаичной плотности с другим ВРКТ-признаком. В качестве признака-предиктора симптом мозаичной плотности является незначительным, однако при его распространённости в 4 или 5 долях лёгких симптом мозаичной плотности значительно повышает вероятность установления диагноза фГП. Симptom сотового лёгкого также является важнейшим дифференциально-диагностическим признаком

ОИП, значительно понижающим вероятность фГП, даже при небольшой выраженности признака, как было показано во 2 и 3 примере третьей регрессионной модели. Учитывая данные сложности, коэффициент предсказанной вероятности фГП в дифференциальной диагностике фГП/ОИП следует принять за 0,75 и выше, что сохраняет высокую чувствительность до 80% и специфичность 90% и выше.

В процессе анализа ВРКТ-изображений у пациентов с фГП и ОИП у ряда пациентов было выявлено множество участков эмфиземы. Эмфизема не рассматривалась в числе признаков, характерных для ГП или ОИП. Однако изменения по типу эмфиземы встречались практически в половине случаев у пациентов группы нфГП и фГП, и в 2/3 случаев у пациентов с ОИП. У пациентов с выраженной парасептальной эмфиземой были выявлены множественные рентгенологические признаки, также характерные для симптома сотового лёгкого, что значительно затрудняло визуализацию, дифференциальную диагностику и выделение сегмента сотового лёгкого на ВРКТ-изображении. Учитывая наличие морфологической верификации фиброзного ГП у пациентов с эмфиземой, можно сделать предположение о роли ВРКТ-симптома эмфиземы в диагностике фиброзного процесса, в частности парасептальной эмфиземы.

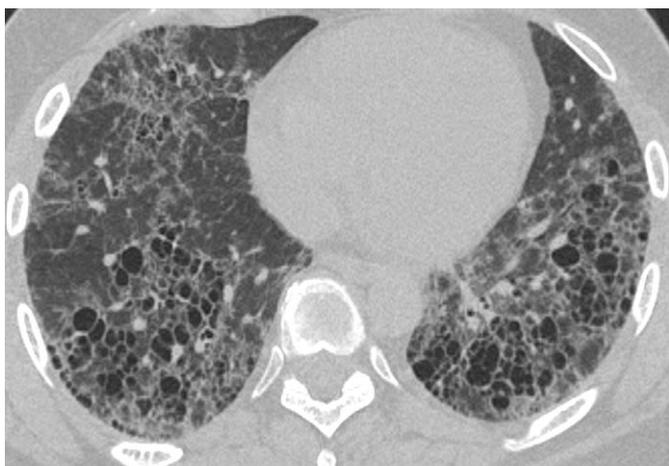


Рис.21

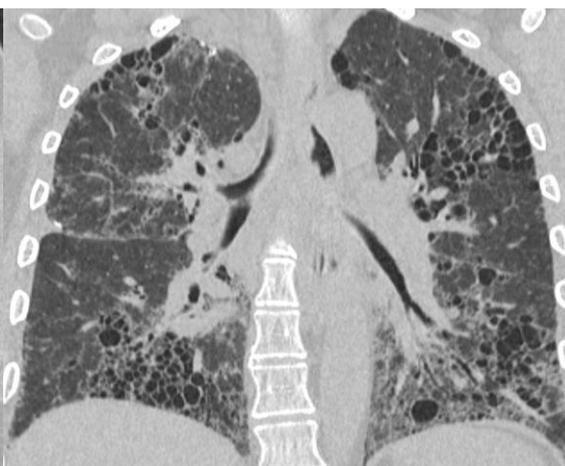


Рис.22

Рис.21. Женщина, 44 года, фГП. На аксиальном срезе определяются множественные участки матового стекла, ретикулярные изменения, а также множественные воздушные полости

различного размера, характерные как для симптома сотового лёгкого, так и для проявлений парасептальной эмфиземы. Примечательно отсутствие тракционных бронхоэктазов, что в большей степени указывает на парасептальную эмфизему и отсутствие фиброзных изменений, однако морфологическая верификация подтверждает наличие фиброза.

Рис.22. Коронарный срез показывает распределение изменений как в верхних, так и в нижних отделах обоих лёгких.

Заключение

ГП представляет собой интерстициальное заболевание лёгких, имеющее обширный набор потенциальных этиологических факторов и реализующееся сложными патогенетическими механизмами. Вместе с тем проявления заболевания также отличаются значительным разнообразием, что отражается на возможностях его диагностики и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями лёгких. Данная проблема выражалась в формировании множества диагностических критериев ГП с момента обнаружения заболевания вплоть до настоящего времени. Однако ни один из них не получил широкого распространения. В каждом из предлагавшихся диагностических критериев присутствовало лучевое исследование органов грудной клетки в виде стандартной рентгенографии. Появление компьютерной томографии, а несколько позже и высокоразрешающих алгоритмов реконструкции, позволило существенно расширить возможности диагностики и дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких, в том числе и в случае с ГП. Данные возможности изучались на протяжении длительного времени, в течение которого ВРКТ-исследование стало ключевым методом неинвазивной диагностики ГП. В настоящее время конечным этапом развития диагностических критериев стали рекомендации Американского Торакального Общества и рекомендации CHEST, предложившие новый вариант классификации на нефиброзный и фиброзный ГП, а также диагностические критерии заболевания, в том числе ВРКТ- и патогистологические критерии. Несмотря на достигнутые успехи, всё ещё сохраняется ряд вопросов в диагностике ГП, касающихся

дифференцировки фенотипов ГП без использования инвазивных методов диагностики. Значительный интерес в этой области представляет диагностика ГП на ранней стадии формирования фиброзных изменений, Успех в разработке подобных диагностических критериев может привести к своевременному назначению лечения, что в свою очередь существенно улучшит дальнейший прогноз заболевания. Не менее важным вопросом изучения ГП является дифференциальная диагностика ГП с фиброзным фенотипом с обычной интерстициальной пневмонией. Оба этих заболевания характеризуются наличием фиброза, и по этой же причине могут проявляться идентичными признаками на компьютерной томографии. Возможными решениями подобных задач является дальнейшее изучение диагностических возможностей высокоразрешающей компьютерной томографии, позволяющей с высокой точностью визуализировать патологические изменения паренхимы лёгких. Для оценки возможности ВРКТ в диагностике ГП было проведено данное исследование. В основу исследования положены результаты анализа ВРКТ-изображений пациентов с нефГП, фГП и ОИП на предмет ряда рентгенологических признаков: симптома матового стекла, консолидации, центрилобулярных очагов, симптома мозаичной плотности, эмфиземы, ретикулярных изменений, симптома сотового лёгкого, а также тракционных бронхоэктазов. Было также оценено распределение признаков в кранио-каудальном и аксиальном направлении. Признаки были оценены качественным и полуколичественным методами. Качественный метод учитывает характеристику наличия и отсутствия признака у пациента, а полуколичественный метод оценивает процент распространённости выявленных патологических изменений. Полуколичественный метод представлен только для таких симптомов как матовое стекло, консолидация, ретикулярные изменения и сотовое лёгкое. Для определения наличия ранних фиброзных изменений было дополнительно проведено сопоставление результатов ВРКТ-исследований с результатами патогистологического исследования пациентов с ГП. Результатом исследования стали сопоставления ВРКТ-картины пациентов с нефиброзным и фиброзным ГП, а также фиброзным ГП и ОИП. Были проведены сравнения частот встречаемости

рентгенологических признаков и параметров их распределения с оценкой достоверности различий между группами. Так, группы нфГП и фГП различались по таким признакам как симптом матового стекла, ретикулярным изменениям, тракционным бронхоэктазам и симптому сотового лёгкого. Процент выраженности этих признаков также достоверно различался между собой. Пациенты из групп фГП и ОИП различались по таким признакам как центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, симптому сотового лёгкого, а также тракционным бронхоэктазам. Выраженность симптома матового стекла, ретикулярных изменений и сотового лёгкого также отличались. Проведение ВРКТ/патогистологического сопоставления выявленных признаков показало, что наиболее сильной взаимосвязью обладает ВРКТ-признак тракционные бронхоэктазы и патогистологические признаки перибронхиолярного фиброза, гладкомышечная метаплазия и наличие микросот. Связь ВРКТ-признаков матового стекла и ретикулярных изменений с патогистологическими признаками фиброза также присутствует, однако низкая специфичность взаимосвязей не позволяет с достаточной уверенностью определять данные ВРКТ-признаки как наличие фиброза. На основании полученных результатов были предложены несколько моделей, позволяющих дифференцировать фГП от нфГП и от ОИП. Таким образом, основным дифференциально-диагностическим признаком фГП при сопоставлении с нфГП являются тракционные бронхоэктазы. Меньшее значение имеет процент выраженности симптома матового стекла и ретикулярных изменений, а также выраженность симптома мозаичной плотности. Данная модель демонстрирует, что высокий процент выраженности изменений при ВРКТ в большей степени указывает на фиброзный ГП, чем на нефиброзный ГП, в определённых случаях даже при отсутствии тракционных бронхоэктазов. Однако учитывая низкое влияние этих признаков при расчётах результатов модели, их использование в модели без тракционных бронхоэктазов является ограниченным. Точность данной модели составляет 79,5%, ошибки в 20,5% случаев могут соответствовать случаям высокого процента выраженности рентгенологических признаков при нфГП. Отличительными и достоверными ВРКТ-признаками фГП

при дифференциальной диагностике с ОИП является наличие центрилобулярных очагов, а также диффузное распределение признаков в аксиальной плоскости. Увеличение процентов распространённости сотового лёгкого и ретикулярных изменений, а также распределение изменений в верхних и нижних долях являются признаками, противоречащими фГП. Однако при рассмотрении влияния мозаичной плотности можно отметить незначительную значимость этого признака при дифференцировке фГП от ОИП. Несмотря на это, при наличии симптома мозаичной плотности, распространённого на 4 или 5 долей, отмечается значительное увеличение влияния признака на результат расчётов в модели. Точность данной модели составила 88,7%. Таким образом были разработаны критерии дифференциальной диагностики фиброзного ГП от его нефиброзной формы и от ОИП по данным ВРКТ. Следует отметить, что при наличии нетипичных для ГП проявлений или незначительной выраженности выявленных рентгенологических изменений, методов лучевой диагностики может оказаться недостаточно. В таких случаях могут потребоваться применение дополнительных методов дифференциальной диагностики, в том числе патогистологического исследования. Подобное расширение диагностического процесса составляет основу мультидисциплинарного обсуждения заболевания, являющегося единственно возможным вариантом установления диагноза ГП.

Выводы

1. Изучение рентгенологической семиотики пациентов с гиперчувствительным пневмонитом при высокоразрешающей компьютерной томографии показало достоверные различия нефиброзного и фиброзного вариантов заболевания по наличию и степени выраженности симптома матового стекла, наличию и степени выраженности ретикулярных изменений, наличию тракционных бронхоэктазов, а также наличию и степенью выраженности симптома сотового лёгкого в группе фиброзного гиперчувствительного пневмонита.
2. Полученные в результате исследования данные позволили создать регрессионную модель прогноза фиброзного гиперчувствительного пневмонита относительно его

- нефиброзной формы, которая включает наличие тракционных бронхоэктазов, процент выраженности симптома матового стекла и ретикулярных изменений, а также выраженность мозаичной плотности.
3. Сопоставление результатов высокоразрешающей компьютерной томографии с данными морфологического исследования биоптатов легочной ткани выявило наличие устойчивых корреляционных связей между рентгенологическим признаком тракционные бронхоэктазы с ключевыми патогистологическими признаками фиброза – перибронхиолярный фиброз ($r=0,58$), гладкомышечная метаплазия ($r=0,57$) и наличие микросот ($r=0,53$). При этом отмечена высокая чувствительность и специфичность этого типа взаимосвязи, что имеет важное значение в определении алгоритма диагностики фиброзирующего заболевания легких.
 4. Изучение семиотики фиброзного гиперчувствительного пневмонита и обычной интерстициальной пневмонии показало, что основными дифференциально-диагностическими признаками между ними являются центрилобулярные очаги, симптом мозаичной плотности, степень выраженности ретикулярных изменений, наличие и степень выраженности симптома сотового лёгкого, а также тракционные бронхоэктазы.
 5. Разработанная регрессионная модель прогноза вероятности фиброзного гиперчувствительного пневмонита относительно обычной интерстициальной пневмонии показывает, что дифференциальная диагностика основана на наличии центрилобулярных очагов, наличии и степени выраженности симптома мозаичной плотности, а также диффузному аксиальному распределению признаков у пациентов с фиброзным гиперчувствительным пневмонитом. При этом увеличение степени выраженности симптома сотового лёгкого и ретикулярных изменений, а также диффузное кранио-каудальное распределение в большей степени указывает на рентгенологическую картину обычной интерстициальной пневмонии.

Практические рекомендации

1. Для оценки ИЗЛ рекомендуется применение методики ВРКТ, которая позволяет выявить важные рентгенологические признаки конкретного заболевания, разграничивать признаки фиброзного и нефиброзного фенотипа заболевания, что имеет больше значение в дифференциальной диагностике и определении прогноза заболевания.
2. Использование полуколичественного метода определения степени выраженности ВРКТ-признаков позволяет повысить эффективность диагностики и дифференциальной диагностики ИЗЛ, в том числе при фиброзирующем фенотипе их развития.
3. Симптомы матового стекла и ретикулярных изменений имеют весьма низкую специфичность и могут характеризовать множество патологических процессов, однако они могут быть расценены как часть фиброзного процесса при обнаружении таких признаков как тракционные бронхоэктазы и симптом сотового лёгкого.
4. Симптом мозаичной плотности является отличительным ВРКТ-признаком фГП при сравнении с ОИП, однако он имеет высокое диагностическое значение только при значительной распространенности изменений, в частности при выявлении этого симптома в более чем четырех долях обоих легких.
5. В случае дифференциальной диагностики фГП и ОИП наиболее целесообразным представляется использование регрессионных моделей, основанных только на ВРКТ-признаках по причине уменьшения количества ошибок диагностики у пациентов мужского пола, а также у пациентов пожилого возраста.
6. У пациентов с неоднозначной клинической и/или ВРКТ-картиной заболевания рекомендуется мультидисциплинарное обсуждение для уточнения клинического значения выявленных признаков, вероятности клинического предположения о характере заболевания и определения показаний к возможной биопсии легкого с патогистологическим исследованием.

Список литературы.

1. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит./ С.Н. Авдеев// Пульмонология. – 2021, №31 (1). – с. 88–99.
2. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз лёгких: новая парадигма. / С. Н. Авдеев // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89. - №1. - С. 112-122.
3. Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии /С.Н. Авдеев// Респираторная медицина: руководство в 3 т. под ред. А.Г. Чучалина – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтера, 2017. Т.3. – С. 13-30.
4. Идиопатический лёгочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению/ С.Н. Авдеев и соавт.// – Пульмонология. – 2022., Т. 32 , №3. – С. 473-495.
5. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит/ О.Е. Авдеева, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. - 1997; №17 (6). – С. 6.
6. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит /С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. - 2007. - №6. – с.20–32
7. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов / С.Н. Авдеев и соавт. // – Пульмонология. – 2021. - №31(4). – С. 505-510.
8. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии/ Амансахедов Р.Б. и соавт.// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016, №97 (2). – с. 79-84.
9. Компьютерная томография: грудь, живот и таз, опорно-двигательный аппарат / Вэбб У.Р., Брант У.Э., Мэйджор Н.М.// пер. с англ. под ред. И.Е. Тюрина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 464 с.

10. Гиперчувствительный пневмонит/ Демко И.В. с соавт.// Бюллетень. – 2015, № 58, с. 109 – 114.
11. Принцип лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких/ Дмитриева Л.И. и соавт.// Пульмонология. – 1999, №4, - с.11-17
12. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Баранова О.П. Экзогенный аллергический альвеолит/ М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова// Диссеминированные заболевания лёгких. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.84-112.
13. Линденбратен Л.Д. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии)/ Л.Д.Линденбратен, И.П.Королюк // — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000.— 672 с: ил.
14. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита/ Макарьянц Н.Н. и соавт.// Врач – 2013, №2. – с. 7-12
15. Клинико-рентгенологические особенности различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита/ Макарьянц Н.Н. и соавт.// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019, №100 (3). – с. 136–144.
16. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости/ Тюрин И.Е.// - СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 371 с., ил.
17. Экзогенный аллергический альвеолит/ Под ред. А.Г. Хоменко, Ст. Мюллера, В.Шиллинга. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.: ил.
18. Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н., Гиперчувствительные пневмониты (экзогенные аллергические альвеолиты)/ Респираторная медицина: руководство в 3 т. под ред. А.Г.Чучалина – 2-е изд., перераб и доп. – М.:Литтера, 2017. Т.3. – с. 40-51.
19. Клинико-рентгено-морфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита/ А.Л. Черняев и соавт.// Бюллетень сибирской медицины. – 2021. - №20 (4). – С. 93-102
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / Travis W.D et al// Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol 165. – pp. 277–304.

21. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias./ Travis W. D. et al.// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188, Iss. 6. – pp. 733–748.
22. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias./ Demedts M., Costabel U.// *Eur Respir J.* – 2002 . –Vol. 19. – pp.794–796.
23. Atlas of interstitial lung disease pathology: pathology with high resolution CT correlations/ Churg A., Muller N.L.// – Lippincot Williams&Wilkins, 2015 – 245 p.
24. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis./ Aburto M. et al.// *Med. Sci.* – 2018, – Vol. 6, Iss. 3. – pp.1- 20.
25. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients./ Adler B.D. et al.// *Radiology.* – 1992. – Vol. 185, Iss.1. – pp. 91-95.
26. Histopathologic Analysis of Sixteen Autopsy Cases of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis and Comparison With Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia/ Akashi T. et al.// *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 131. – pp. 405-415.
27. Epigenetics and T helper 1 differentiation / Aune T.M. et al.// *Immunology* – 2009. – Vol. 126. – pp. 299–305.
28. Evidence of type II pneumocyte apoptosis in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IFP)/usual interstitial pneumonia (UIP)./ Barbas-Filho J. V. et al.// *J Clin Pathol.* – 2001; Vol. 54, pp. 132–138.
29. Variable Utility of Mosaic Attenuation to Distinguish Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. /Barnett J. et al.//*Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54, Iss. 1. – pp. 1-10.
30. Functional diversity of t-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis./ Barrera L. et al.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. Vol. 177. – pp. 44–55

31. Acute hypersensitivity pneumonitis: serial changes in lung lymphocyte subpopulations after exposure to antigen/ Bernardo J. et al.// *American Review of Respiratory Disease* – 1979. – Vol. 120. – pp. 985 – 994.
32. *Stachybotrys chartarum*-Induced Hypersensitivity Pneumonitis Is TLR9 Dependent./ Bhan U. et al.// *The American Journal of Pathology*. – 2011. –Vol. 179, Iss. 6. – pp. 2779-2786.
33. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. /Bourke S.J. et al.// *Thorax*. – 1989. – Vol. 44, Iss. 5. – pp. 415-418.
34. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts./ Bourke S.J. et al.// *Eur Respir J*. – 2001. – Vol.18, Suppl. 32. – pp. 81s–92s
35. A current view of pigeon fancier’s lung. A model for pulmonary extrinsic allergic alveolitis/ Boyd G. et al.// *Clinical Allergy*. – 1982. –Vol. 12(Suppl.). – pp. 53-59
36. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnostic. /Buschman D.L. et al.// *AJR*. –1992. Vol. 159, Iss. 5, pp. 967-960.
37. Bronchoalveolar Lavage in Hypersensitivity Pneumonitis: A Series of 139 Patients./ Caillaud D.M. et al.// *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. – 2012, Vol. 11, No. 1, pp 15-19.
38. Farmer’s lung Disease. A review./ Cano-Jimenez E. et al.// *Arch. Bronconeumol*. – 2016. – Vol. 52, №6 – pp. 321–328.
39. Thoracic manifestation of collagen vascular disease./ Capobianco J. et al.// *RadioGraphics*. – 2012, Vol 32, pp. 33–50.
40. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis./ Castonguay M.C. et al.// *Human Pathology*. – 2015. – Vol.46 Iss. 4. – pp. 607-613.
41. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis with a Usual Interstitial Pneumonia (UIP)-like Pattern: Correlation between Histopathological and Clinical Findings./ Chiba S. et al.//*Chest*. – 2016, Vol 149, Iss.6, pp 1473-1481.
42. Cytokine Responses During Mycobacterial and Schistosomal Antigen-Induced Pulmonary Granuloma Formation: Production of Th 1 and Th2 Cytokines and Relative Contribution of Tumor Necrosis Factor. / ChensueS.W. et al.//*Am J Pathol*. – 1994. Vol.145, Iss.5. – pp.1105-1113

43. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis./ Chung J. et al.// *Eur Radiol.* – 2017, Vol. 27, Iss. 12, pp 5127-5135.
44. Pathologic Patterns and Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis./ Churg A. et al.// *Am. J. Surg. Pathol.* - 2009. – Vol. 33, Iss.12. – pp 1765-1770.
45. Churg A. Pathology of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. What Is It? What Are the Diagnostic Criteria? Why Do We Care?./ Churg A., Bilawich A. M., Wright J.L.// *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 142, Iss.1. – pp.109-119.
46. Airway-centered interstitial fibrosis. A distinct form of aggressive diffuse lung disease./ Churg A. et al.// *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28, Iss.1. – pp.62–68.
47. Pathologic Separation of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis From Fibrotic Connective Tissue Disease–associated Interstitial Lung Disease./ Churg A., Wright J.L., Ryerson C.J. // *Am J Surg Pathol* – 2017. – Vol. 41 Iss.10. – pp.1403-1409.
48. Chronic hypersensitivity pneumonitis./ Churg A. et al. // *Am J Surg Pathol* – 2006. – Vol. 30, Iss. 2. – pp. 201-208.
49. The distribution of pulmonary shadowing in farmer’s lung./ Cook P.G., Wells I.P., McGavin C.R.// *Clinical Radiology.* – 1988. – Vol.39, Iss.1. – pp. 21-27.
50. Cryptogenic organising pneumonia./ Cordier J.F.// *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, Iss. 2. – pp. 422–446.
51. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitins, lung biopsy and high-resolution computed tomography./ Cormier Y., Lacasse Y.// *Clinical Pulmonary Medicine* – 1996. – Vol.3, Iss.2. – pp. 72-77.
52. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer’s lung and in its follow-up./ Cormier Y. et al.// *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol.16, Iss. 1. – pp. 56–60.
53. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia./ Corte T.J. et al.// *Eur Respir J* – 2012. – Vol. 39, Iss. 3. – pp. 661–668.
54. Chronic hypersensitivity pneumonitis./ Costabel U., Bonella F., Guzman J. // *Clin Chest Med.* – 2012. – Vol. 33, Iss.1. – pp. 151–163.
55. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation./ Criado E., Sanchez M., Ramirez J. // *RadioGraphics.* – 2010. – Vol.30, Iss.6. – pp. 1567–1586

56. The Hypersensitivity Pneumonitis Diagnostic Index: Use of Non-Invasive Testing to Diagnose Hypersensitivity Pneumonitis in Metalworkers./ Dangman K.H. et al.// American journal of industrial medicine. – 2002. – Vol.42, Iss.2. – pp. 150–162.
57. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline./ G. Raghu et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2020, - Vol. 202, Iss. 3, - pp e36–e69.
58. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline/ G. Raghu et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2018, Vol. 198, Iss. 5, pp. e44–e68.
59. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls./ Dias O.M. et al.// Expert Review of Respiratory Medicine – 2018. – Vol. 12, Iss. 1. – pp. 5–13.
60. Pigeon Breeders' Disease. A Clinical Study of a Hypersensitivity Pneumonitis./ Fink J. N. et al.// Ann Intern Med. – 1968. Vol.68, Iss. 6. – pp. 1205-1219.
61. Hypersensitivity pneumonitis./ Fink. J.N.// J. Allergy Clin. Immunol. – 1983. – Vol. 74, Iss.1. – pp 1-9.
62. Needs and Opportunities for Research in Hypersensitivity Pneumonitis. / Fink. J.N. et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 171, Iss.7. – pp. 792–798.
63. Histopathologic Variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias/ Flaherty K.R. et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2001. –Vol. 164, Iss. 9. – pp 1722–1727.
64. Early Neutrophil Alveolitis after Antigen Inhalation in Hypersensitivity Pneumonitis./ Fournier E. et al.// Chest. – 1985. – Vol. 88, Iss. 4. – pp. 563-565.
65. Metal Working Fluid-Associated Hypersensitivity Pneumonitis: An Outbreak Investigation and Case-Control Study./ Fox. J. et al. // American Journal of Industrial Medicine. – 1999. – Vol 35, Iss.1. – pp. 58–67.
66. Lung Cysts in Subacute Hypersensitivity Pneumonitis./ Franquet T. et al.// Journal of Computer Assisted Tomography. – 2003. – Vol. 27, Iss. 4. – pp. 475–478.

67. Peribronchiolar Metaplasia: A Common Histologic Lesion in Diffuse Lung Disease and a Rare Cause of Interstitial Lung Disease. Clinicopathologic Features of 15 Cases. / Fukuoka J. et al.// Am J Surg Pathol. – 2005. –Vol. 29, Iss. 7. – pp. 948-954.
68. Farmer's lung: a review of present knowledge/ Fuller C.J.// Thorax. – 1953. – Vol. 8, Iss. 1. – pp. 59-64.
69. A novel proteolytic cascade generates an extracellular matrix- derived chemoattractant in chronic neutrophilic inflammation./ Gaggar A. et al.// J Immunol. – 2008. – Vol. 180, Iss.8. – pp 5662-5669.
70. Girard M. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. / Girard M., Israel-Assayag E., Cormier Y. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2004. –Vol. 4, Iss. 2. – pp. 93–98.
71. Glazer C.S. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. / Glazer C.S. // Curr Opin Pulm Med. – 2015. –Vol. 21, Iss. 2. – pp.171-177.
72. Glazer. C.S. Clinical and Radiologic Manifestations of Hypersensitivity Pneumonitis./ Glazer. C.S., Rose C.S., Lynch D.A.// J Thorac Imaging. – 2002. – Vol. 17, Iss. 4. – pp. 261–272.
73. Grunes D. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings./ Grunes D., Beasley M.B.// J Clin Pathol. – 2013. –Vol. 66, Iss.10. – pp. 888–895.
74. Hanak V. Causes and Presenting Features in 85 Consecutive Patients With Hypersensitivity Pneumonitis./ Hanak V., Golbin J.M., Ryu J.H.// Mayo Clin Proc. – 2007. –Vol. 82, Iss.7. – pp.812-816.
75. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging./ Hansell D.M. et al.// Radiology. – 2008. –Vol. 246, Iss. 3. – pp. 697-722.
76. Hansell D.M. High-Resolution Computed Tomography in Extrinsic Allergic Alveolitis./ Hansell D.M., Moskovic E.// Clin Radiol. – 1991. – Vol. 43, Iss. 1. – pp. 8-12.
77. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities./ Hansell D.M. et al.// Radiology. –1996. – Vol. 199, Iss.1. – pp. 123–128.

78. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages./ Hapke E.J. et al.// Thorax. – 1968. – Vol. 23, Iss. 5. – pp. 451-468.
79. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. / Hariri L.P. et al.//Hum Pathol. – 2012. – Vol. 43, Iss.5. – pp 660-668.
80. Hartman T.E. The HRCT Features of Extrinsic Allergic Alveolitis./ Hartman T.E.// Semin Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 24, Iss. 4. – pp. 419-425.
81. Interobserver Agreement of Usual Interstitial Pneumonia. Diagnosis Correlated With Patient Outcome./ Hashisako M. et al.// Arch Pathol Lab Med. – 2016. – Vol. 140, Iss.12. – pp.1375-1382.
82. Role of IL-17A and neutrophils in fibrosis in experimental hypersensitivity pneumonitis. / Hasan S. A. et al.// J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131, Iss.6. – pp.1663-1673.
83. Hodgson M.J. Chest X-Rays in Hypersensitivity Pneumonitis: A Metaanalysis of Secular Trend./ Hodgson M.J., Parkinson D.K., Karpf M.// Am J Ind Med. – 1989. - Vol 16, Iss. 1. – pp. 45-53.
84. Ismail T. Extrinsic allergic alveolitis/ Ismail T., McSharry C, Boyd G.// Respirology. – Vol.11, Iss.3. – pp. 262-268.
85. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Sarcoidosis: Differentiation From Usual Interstitial Pneumonia Using High-Resolution Computed Tomography./ Jeong Y.J. et al.// Semin Ultrasound CT MR. – 2014. – Vol. 35, Iss.1 – pp. 47-58.
86. The Pathogenesis of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis in Common With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expression of Apoptotic Markers. / Jinta T. et al.// Am J Clin Pathol. – 2010, Vol.134, Iss.4. – pp.613-620.
87. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis/ Johansson K.A. et al.// Thorax. -2016. – Vol 71, Iss. 10. – pp. 951-954.
88. King T. E. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes, and pathogenesis. / King T.E.// URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-epidemiology-causes-and->

[pathogenesis?search=hypersensitivity%20pneumonitis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/search/hypersensitivity%20pneumonitis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3), 21 Aug. 2020.

89. Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. / Kligerman S. J. et al. // *Radiographics*. – 2015. Vol. 35, Iss. 5. – pp. 1360-1380.
90. Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis / Kuranishi L.T. et al. // *Respir Res*. – 2015. – Vol.16, Iss.1. – pp. 1-20.
91. Lacasse Y. Recent Advances in Hypersensitivity Pneumonitis. // Lacasse Y. Girard M., Cormier Y. // *Chest*. – 2012. – Vol.142, Iss. 1. – pp. 208-217.
92. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. / Lacasse Y. et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2003, – Vol.168, Iss.8. – pp. 952-958.
93. Classification of Hypersensitivity Pneumonitis: A Hypothesis. / Lacasse Y. et al. // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2009. – Vol.149, Iss. 2. – pp.161-166.
94. Lacasse. Y. Hypersensitivity pneumonitis. / Lacasse Y., Cormier Y. // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2006. – Vol.1. – pp. 1-9.
95. Leung. A.N. Parenchymal Opacification in Chronic Infiltrative Lung Diseases: CT-Pathologic correlation. / Leung A.N., Miller R.R., Muller N.L. // *Radiology*. – 1993. – Vol. 188, Iss.1 – pp. 209-214.
96. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. / Lynch D.A. et al. // *Am J Roentgenol*. – 1992. Vol.159, Iss.3. – pp.469-472.
97. Imaging of Hypersensitivity Pneumonitis. / Magee A. et al. // *Radiol Clin North Am*. – 2016. – Vol.54, Iss.6. – pp. 1033-1046.
98. Thin-Section CT Features of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Correlated with Micro-CT and Histologic Analysis. / Mai C. et al. // *Radiology*. – 2017. – Vol.283, Iss.1. – pp. 252-263.
99. Matar L.D. Hypersensitivity Pneumonitis. // Matar. L.D., McAdams H.P., Sporn T.A. // *Am J Roentgenol*. – 2000. – Vol. 174, Iss.4. – pp. 1061-1066.
100. Hypersensitivity Pneumonitis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. / Miller R. et al. // *Arch Pathol Lab Med*. – 2018. – Vol. 142, Iss.1. – pp.120-126.

101. Miller W.T. Expiratory Air Trapping on Thoracic Computed Tomography: A Diagnostic Subclassification./ Miller W. T., Chatzkel J., Hewitt M.G.// *Ann Am Thorac Soc.* – 2014. – Vol. 11, Iss. 6, pp. 874–881.
102. Th2-Biased Immune Responses Are Important in a Murine Model of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. / Mitaka K. et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011. – Vol.154, Iss. 3. – pp. 264-274.
103. Bird Fancier’s Lung: A Series of 86 Patients. / Morell F. et al.// *Medicine.* – 2008. – Vol. 87, Iss. 2. – pp. 110 –130.
104. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study./Morell F. et al.// *Lancet Respir Med.* – 2013. – Vol.1, Iss.9. – pp.685-694.
105. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey/ Morisset J. et al.// *Am J Respir Crit Care Med.* – Vol 197, Iss 8. – pp. 1036–1044.
106. Lung Fibrosis in Hypersensitivity Pneumonitis: Association With CD4+ But Not CDS+ Cell Dominant Alveolitis and Insidious Onset. / Murayama J. et al.// *Chest.* – 1993. – Vol.104, Iss.1. – pp.38-43.
107. Myers J. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. / Myers J.// *Mod Pathol.* – 2012. – Vol.25, Suppl 1. – pp. 558-567.
108. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. / Newton C.A. et al.// *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48, Iss.6. – pp. 1556–1558.
109. Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory System by Nicotine Attenuates Neuroinflammation via Suppression of Th1 and Th17 Responses. / Nizri E. et al.// *J Immunol.* – 2009. – Vol.183, Iss. 10. – pp. 6681-6688.
110. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier’s lung. / Ohtani Y. et al.// *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2003 . – Vol.90, Iss.6. –pp.604-610.
111. A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan/ Okamoto T. et al.// *Respir Investig.* - 2013. - Vol. 51, Iss.3. – pp. 191-199.

112. Acute Exacerbations of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis./ Olson A. M. et al.// Chest. – 2008. – Vol.134, Iss.4. – pp.844-850.
113. Hypersensitivity Pneumonitis./ Ohshimo S. et al.// Immunol Allergy Clin North Am. – 2012. - Vol.32, Iss.4. –pp. 537-556.
114. Pardo A. Molecular mechanisms of pulmonary fibrosis./ Pardo A., M. Selman. // Front Biosci. - 2002. –Vol.7. - pp. 1743-61.
115. Patel. A. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions./ Patel. A.M., Ryu J.H., Reed C.E.// J Allergy Clin Immunol. – 2001. – Vol.108, Iss.5. - pp. 661-670.
116. Hypersensitivity Pneumonitis: Patterns on High-Resolution CT./ Patel R.A. et al.// J Comput Assist Tomogr. -2000. – Vol.24, Iss.6. – pp. 965-970.
117. McCance K.L. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 8th Edition./ McCance K.L.,Huether S.E.// – Mosby / Elsevier , 2019 – 5816c.
118. Chronic hypersensitivity pneumonitis. / Pereira C. et al.// J Asthma Allergy. – 2016. – Vol.9. pp.171-181.
119. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. CHEST Guideline and Expert Panel Report. /E.R. Fernandez Perez et al.// CHEST/ -2021. – Vol.160. Iss.2. – pp. e97-e156.
120. Fernandez Perez E.R. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis/ Perez E.R.F., Brown K.K.// Curr Respir Care Rep. –2014, Vol. 3. pp. 170–178.
121. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis./ Fernandez Perez E.R. et al.// Ann Am Thorac Soc. – 2018. – Vol.15, Iss. 4. – pp.460-469.
122. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis./Fernandez Perez E.R. et al.// Chest. – 2013. – Vol.144, Iss.5. – pp.1644-1651.

123. Bronchiolitis in Chronic Pigeon Breeder's Disease: Morphologic Evidence of a Spectrum of Small Airway Lesions in Hypersensitivity Pneumonitis Induced by Avian Antigens. / Perez-Padilla R. et al.// Chest. – 1996. –Vol. 110, Iss. 2. – pp. 371-377.
124. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. / Postlethwaite A.E. et al.// J Clin Invest. – 1992. – Vol. 90 Iss.4. –pp.1479-1485.
125. Usual interstitial pneumonia end-stage features from explants with radiologic and pathological correlations./ Rabeyrin M. et al.// Ann Diagn Pathol. – 2015. – Vol.19,Iss.4. – pp. 269-276.
126. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. / Raghu G. et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2011. –Vol. 183, Iss.6. –. pp 788–824.
127. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments – Diagnostic Yield and Complications. / Ravaglia C. et al.// Respiration. –2017. –Vol. 93, Iss.4. – pp. 285-292.
128. Toll-like Receptors, Notch Ligands, and Cytokines Drive the Chronicity of Lung Inflammation./Raymond T. et al.// Proc Am Thorac Soc. -2007. – Vol.4,Iss.8. – pp. 635-641.
129. Subacute and Chronic Bird Breeder Hypersensitivity Pneumonitis : Sequential Evaluation with CT and Correlation with Lung Function Tests and Bronchoalveolar Lavage. /Remy-Jardin M. et al.// Radiology. – 1993. –Vol.189, Iss.1. –111-118.
130. Reynolds H.Y. Louis E. Siltzbach Memorial Lecture. Concepts of Pathogenesis and Lung Reactivity in Hypersensitivity Pneumonitis./ Reynolds H.Y.// Ann N Y Acad Sci. – 1986. – Vol.465. – pp. 287-303.
131. Guidelines for the Clinical Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis./ Richerson. H.B. et al.// J Allergy Clin Immunol. –1989. Vol.84, Iss.5 Pt 2. – pp.839-844.
132. Rossi G. Pathology of Sarcoidosis./ Rossi G., Cavazza A., Colby T. V.// Clin Rev Allergy Immunol. – 2015. – Vol.49, Iss.1. –pp. 36-44.

133. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease: an International Working Group Perspective./ Ryerson C.J. et al.// *Am J Respir Crit Care Med.* - 2017. – Vol 196, Iss 10. – pp 1249–1254.
134. Sahin H. Hypersensitivity Pneumonitis./ Sahin H., Kaproth-Joslin K., Hobbs S.K.// *Semin Roentgenol.* – 2019. – Vol.54, Iss.1. – pp. 37-43.
135. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features— Comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival. / Sahin H. et al.// *Radiology.* –2007. – Vol.244, Iss.2. – pp.591-598.
136. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia Where We Stand and Where We Need to Go./ Salisbury M.L. et al.// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol 196, Iss 6. – pp. 690–699.
137. Development and Validation of a Radiologic Diagnosis Model for Hypersensitivity Pneumonitis. / Salisbury M.L. et al.// *Eur Respir J.* – 2018. –Vol.52, Iss. 2. – pp.1-13.
138. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory./ Salisbury M.L et al.// *Chest.* – 2019. – Vol.155, Iss.4. – pp.699-711.
139. Salvaggio J.E. The Identification of Hypersensitivity Pneumonitis/ Salvaggio J.E.// *Hospital Practice.* – 1995. –Vol.30, Iss. 5. –pp. 57-66.
140. Schlueter D.P. Pulmonary Function in Pigeon Breeders' Disease A Hypersensitivity Pneumonitis./ Schlueter D.P., Fink J.N., Sosman A.J.// *Ann Intern Med.* – 1969. – Vol.70, Iss.3. –pp. 457-470.
141. Schuyler. M. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. / Schuyler. M., Cormier Y.// *Chest.* – 1997. – Vol.111, Iss.3. –pp. 534-536.
142. Schuyler. M. Mediators of hypersensitivity pneumonitis. / Schuyler. M., Gott K., Cherne A.// *J Lab Clin Med.* – 2000. – Vol.136, Iss.1. – pp. 29-38.
143. The clinical impact of high resolution computed tomography in patients with respiratory disease./Screaton N.J. et al.// *Eur Radiol.* – 2011. – Vol. 21, Iss. 2. – pp. 225-231.
144. The pathology of the acute and chronic stages of farmer's lung. / Seal. R.M.E. et al.// *Thorax.* – 1968. – Vol. 23, Iss.5. – pp. 469-489.

145. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder./ Selman M.// Clin Chest Med. – 2004. – Vol.25, Iss.3. –pp. 531-547.
146. Selman M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy./ Selman M., King T.E.Jr., Pardo A.// Ann Intern Med. – 2001. Vol.134, Iss.2. – pp.136-151.
147. Selman M. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology./ Selman M., King T.E.Jr., Pardo A.// Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol.186, Iss.4. – pp. 314-324.
148. Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. / Selman M. et al.// Clinical Pulmonary Medicine. – 1995. – Vol.2, Iss. 2. – pp. 98-106.
149. Silva C. Isabela S. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. / Silva C. Isabela S., Churg A., Muller N.L.// Am J Roentgenol. – 2007. Vol.188, Iss.2. – pp. 334-344.
150. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT./ Silva C. Isabela S. et al.// Radiology. – 2008. – Vol.246, Iss. 1. – pp.288-297.
151. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. / Silver S.F. et al. // Radiology. –1989. – Vol.173, Iss. 2. – pp. 441-445.
152. Th17-Polarized Immune Response in a Murine Model of Hypersensitivity Pneumonitis and Lung Fibrosis. / Simonian P.L. et al.// J Immunol. - 2009. Vol.182, Iss.1. – pp.657-665.
153. Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations – Prospective data from the interstitial lung disease-India registry./ Singh S. et al.// Lung India. – 2019. – Vol.36, Iss. 6. – pp. 476–482.
154. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. / Solaymani-Dodaran M. et al.// QJM. – 2007. – Vol.100, Iss.4. – pp. 233-237.
155. Hypersensitivity Pneumonitis-like Granulomatous Lung Disease with Nontuberculous Mycobacteria from Exposure to Hot Water Aerosols./ Sood A. et al.// Environmental Health Perspectives. – 2007. – Vol. 115, Iss. 2. – pp. 262-266.

156. Emphysema in active farmer's lung disease. / Soumagne Th. et al.// PLoS One. - 2017. Vol.12, Iss.6. - pp. 1-12.
157. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. / Spagnolo P. et al.// J Investig Allergol Clin Immunol. – 2015. – Vol. 25. Iss. 4. – pp. 237-250.
158. Accuracy of High-Resolution CT in the Diagnosis of Diffuse Lung Disease: Effect of Predominance and Distribution of Findings. / Sundaram B. et al.// Am J Roentgenol. – 2008. – Vol.191, Iss.4. – pp. 1032-1039.
159. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. / Takemura T. et al.// Curr Opin Pulm Med. – 2008. – Vol.14, Iss.5. – pp. 440-454.
160. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. / Takemura T. et al.// Histopathology. – 2012. – Vol.61, Iss.6. – pp.1026-1035.
161. Significance of bronchiolocentric fibrosis in patients with histopathological usual interstitial pneumonia./ Tanizawa K. et al.// Histopathology. – 2019. - Vol.74, Iss.7. – pp.1088-1097.
162. High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis. / Tateishi T. et al.// Jpn J Radiol. – 2020. – Vol. 38, Iss.6. – pp. 524-532.
163. Serial High-Resolution Computed Tomography Findings of Acute and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Induced by Avian Antigen. / Tateishi T. et al.// J Comput Assist Tomogr. – 2011. – Vol.35, Iss.2. – pp. 272-279.
164. Teoh A.K.Y. Nonspecific Interstitial Pneumonia. /Teoh A.K.Y., Corte T.J. // Semin Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol.41, Iss. 2. – pp.184-201.
165. Terho E.O. Diagnostic Criteria for Farmer's Lung Disease./ Terho E.O. // American Journal of Industrial Medicine. - 1986. – Vol.10, Iss. 3. – p. 329.
166. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. / Thomeer M.J. et al.// Eur Respir J. – 2001. – Vol. 18, Suppl. 32. – pp.114s–118s.

167. Role of Surgical Lung Biopsy in Separating Chronic Hypersensitivity Pneumonia From Usual Interstitial Pneumonia/Idiopathic Pulmonary Fibrosis. / Trahan S. et al.// Chest. – 2008, Vol. 134, Iss.1. – pp.126-132.
168. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management./ Vasakova M. et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196, Iss 6. – pp. 680–689.
169. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. / Vasakova M. et al.// Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol 200, Iss 3. – pp. 301–308.
170. High-Resolution Computed Tomography in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Is it Possible to Improve Radiologist's Performance?. / Verrastro C.G.Y. et al.// J Comput Assist Tomogr. – 2016. – Vol. 40, Iss.2. - pp. 248-255.
171. Walsh S.L.F. Demystifying fibrotic hypersensitivity pneumonitis diagnosis: it's all about shades of grey. / Walsh S.L.F., Richeldi L.// Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54, Iss.1. – pp. 1-3.
172. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants./Walsh. S.L.F. et al.// Eur Radiol. – 2012. – Vol.22, Iss.8. –pp.1672-1679.
173. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease./ Walsh S.L.F. et al.// BMC Med. – 2015. Vol.13. – pp 1-8.
174. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis./ Wang P. et al.// Chest. – 2017.– Vol.152, Iss.3. – pp. 502-509.
175. Wolters P.G. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis./Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D.// Annu Rev Pathol. – 2014. – Vol.9. – 157-179.
176. Pathologic separation of idiopathic pulmonary fibrosis from fibrotic hypersensitivity pneumonitis./ Wright J.L. et al.// Mod Pathol. – 2020. - Vol.33, Iss.4. – pp. 616-625.

177. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis./ Wuyts W., Sterclova M., Vasakova M.// *Curr Opin Pulm Med.* – 2015. – Vol.21, Iss. 5. – pp. 490-498.
178. End-stage Sarcoid Lung Disease Is Distinct From Usual Interstitial Pneumonia./ Xu L., Kligerman S., Burke A.// *Am J Surg Pathol.* – 2013 . Vol. 37, Iss.4. – pp. 593-600.
179. Airspace enlargement with fibrosis shows characteristic histology and immunohistology different from usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia and centrilobular emphysema./ Yamada Ts. et al.// *Pathol Int.* – 2013. – Vol.63, Iss.4. – pp. 206-213.
180. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: A nationwide epidemiologic survey./ Yoshizawa Y. et al.// *J Allergy Clin Immunol.* – 1999. – Vol.103, Iss. 2, Pt. 1. – pp. 315-320.
181. Advances in differential diagnosis of pulmonary ground glass opacity on high resolution computed tomography and histopathology./ Zhuo Y. et al.// *Radiology of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol.7, Iss. 1. – pp. 7-11.
182. High-resolution computed tomography in hypersensitivity pneumonitis - correlation with pulmonary function./ Ziora D. et al.// *Ann Agric Environ Med.* – 2005. – Vol. 12. – pp. 31–34.
183. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis?./ Lynch D.A. et al.//*Am J Roentgenol.* –1995. – Vol.165, Iss.4. – pp.807-811.
184. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis./ Elicker B.M. et al.// *J Thorac Imaging.* – 2016. – Vol.31, Iss.2. – pp. 92-103.