

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АМОСОВ
ВИКТОР ВИКТОРОВИЧ

РАННЯЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ
БОЛЬНЫХ ГИСТИОЦИТОЗОМ ЛЕГКИХ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Савелло Виктор Евгеньевич

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Современное представление о гистиоцитозе X и возможностях лучевых методов диагностики (обзор литературы)	13
1.1. Эпидемиология и современное представление об этиопатогенезе гистиоцитоза	15
1.2. Возможности рентгенологического исследования в диагностике гистиоцитоза	19
1.3 Радионуклидные методики исследования гистиоцитоза как системного заболевания	22
1.4 Методические подходы к интеграции методик лучевой диагностики в раннем распознавании и контроле над течением процесса	24
ГЛАВА 2. Общая характеристика клинических наблюдений, методика и техника исследования	26
2.1 Общая характеристика клинического материала	26
2.2 Методика и техника рентгеновской компьютерной томографии	30
2.3 Методика и техника радионуклидных исследований	34
2.4 Методика апостериорного совмещения срезов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии (ОФЭКТ – КТ) легких	37
2.5 Методика и техника остеосцинтиграфии	41
2.6 Статистическая обработка данных и радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала	42
ГЛАВА 3. Лучевая семиотика гистиоцитоза легких	45
3.1 Дифференциально-диагностический ряд при клинико- рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз	45
3.2 Ранние проявления гистиоцитоза	53
3.3 Изменения при гистиоцитозе на поздних стадиях	62

ГЛАВА 4. Лучевой мониторинг в оценке эффективности лечения и в контроле над динамикой процесса.....	71
4.1 Относительно стабильное течение процесса	71
4.2 Неблагоприятное течение гистиоцитоза, развитие осложнений и присоединение коморбидной патологии	79
ГЛАВА 5. Заключение и обсуждение результатов.....	101
5.1 Методы лучевого исследования при клинико-рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз	101
5.2 Результаты комплексного лучевого исследования больных гистиоцитозом	107
5.3 Лучевая диагностика осложнений при гистиоцитозе и присоединении коморбидной патологии	111
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ГХЛ – гистиоцитоз Х легких

ДПЛ – диссеминированный процесс легких

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

КТ – компьютерная томография

КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания

МСКТА – мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная и компьютерная томография

ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная и компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭХО-КГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гистиоцитоз легких относится к орфанным интерстициальным заболеваниям легких. Он характеризуется первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов и образованием в легких гистиоцитарных гранулем. У взрослых пациентов наблюдается изолированное поражение легких с развитием кистозно-фиброзных изменений в легочной ткани и снижением диффузионной способности легких [12, 14, 15].

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) при гистиоцитозе Х выявляет хаотично диссеминированные очаги преимущественно в верхних и средних отделах легких. Важным звеном патологического процесса является поражение мелких бронхов и бронхиол. Гистиоцитарные гранулемы обтурируют их просвет, что приводит к вздутию мелких бронхов и формированию тонкостенных воздуходержущих кист. Вследствие этого процесса при проведении контрольного исследования часть очагов исчезает, а часть трансформируется в мелкие тонкостенные кисты, которые определяются преимущественно в ядерных отделах легких с обеих сторон и располагаются симметрично. Диаметр и количество кист имеет прогностическое значение – неблагоприятным течением отличаются процессы с большим количеством кист, их большими размерами и увеличением их объема в процессе динамического наблюдения [29, 145].

У больных гистиоцитозом Х легких высока вероятность пневмотораксов, в некоторых случаях они носят рецидивирующий характер и на фоне нарастания дыхательной недостаточности нередко приводят к неблагоприятному исходу. Морфологически пневмотораксы обусловлены разрывом субплеврально расположенных булл и разрывом парадоксально вентилируемых булл (вздутие на выдохе). Процесс парадоксальной вентиляции можно наблюдать при проведении функциональной компьютерно-томографической методики (КТ-тест на вдохе и выдохе).

Обнаружение большого количества парадоксально вентилируемых булл свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и высокой вероятности развития рецидивирующих пневмотораксов. Кроме того, оперативные вмешательства у больных с такими изменениями в легких сложны и могут приводить к развитию осложнений (пневмоторакс, выпот в плевральной полости) [36, 168].

Степень разработанности темы исследования

Термин «гистиоцитоз Х» в 1953 году ввел Л. Лихтенштейн и, тем самым, объединил описанные в разное время нозологические единицы, характеризующиеся различной степенью выраженности гистиоцитарной пролиферации и отличающиеся по клинической картине и исходу: болезнь Абта-Леттерера-Сиве, болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, а также эозинофильную гранулему. Эти процессы характеризуются первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов, представляющих собой клетки овоидной формы, умеренно увеличенные, с эозинофильной цитоплазмой, ядром неправильной формы, тонко рассеянным хроматином. Источником атипичных гистиоцитов является костный мозг [14, 15, 64].

По данным высокоразрешающей компьютерной томографии, в легких определяются очаги и разнокалиберные тонкостенные воздухосодержащие полости, располагающиеся преимущественно в ядерных отделах верхних и средних зон обоих легких достаточно симметрично. При этом, в ряде исследований показано, что может развиваться симптом «парадоксальной вентиляции кист» с вздутием их на выдохе. Логично предположить, что именно этот эффект обуславливает развитие пневмоторакса, который, по литературным данным, в 10-35% случаев может быть первым проявлением заболевания [1, 2].

При присоединении воспалительных процессов наблюдается утолщение стенок кист, их слияние и трансформация в полости неправильной формы, в которых могут развиваться неспецифическое

воспаление и селиться микотические колонии. Эти процессы приводят также к развитию фиброзных изменений в легочной ткани с формированием пневмофиброза в стенках кист и перибронхиально [28, 174].

Цель исследования

Разработать методологию комплексного рентгенорадиологического исследования для ранней диагностики и лучевого мониторинга больных гистиоцитозом легких.

Задачи исследования

1. Определить современные компьютерно-томографические признаки гистиоцитоза легких.
2. Описать дисфункции вентиляции и перфузии на разных стадиях гистиоцитоза легких по данным рентгенофункциональных и радионуклидных методов исследования.
3. Разработать алгоритм лучевого обследования больных гистиоцитозом в зависимости от стадии патологического процесса и наличия сопутствующей патологии.
4. На основании анализа полученных данных разработать рекомендации по применению лучевых методов исследования для ранней диагностики, и лучевого мониторинга больных гистиоцитозом.

Научная новизна

В работе показано ключевое значение лучевых методов исследования в ранней и дифференциальной диагностике и в оценке эффективности проводимого лечения.

Впервые определены возможности интеграции данных компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких при гистиоцитозе со сведением их в единый комплекс, позволяющий оценить не только морфологические признаки патологи-

ческого процесса, но и определить степень и характер дисфункции регионарной вентиляции и микроциркуляции. Перфузионно-вентиляционные дисфункции имеют важнейшее прогностическое значение в контроле над динамикой процесса, позволяя уточнить обструктивный, рестриктивный или смешанный характер заболевания.

Впервые изучена и описана лучевая семиотика гистиоцитоза легких в сочетании с микроциркуляторными нарушениями, зачастую превалирующими над структурно-анатомическими изменениями, особенно на ранних стадиях процесса.

Описан в процессе динамического наблюдения симптом «прогрессирующей трансформации очагов в кисты», свидетельствующий о неблагоприятном течении гистиоцитоза.

Впервые описаны по данным компьютерной томографии функциональные варианты протекания гистиоцитоза с обструктивным, рестриктивным и смешанным типами и особенности компьютерно-томографической семиотики при них.

Разработан оптимальный алгоритм лучевого обследования больных гистиоцитозом, как системным заболеванием с включением в комплекс исследования, совмещенного ОФЭКТ-КТ исследования легких и остеосцинтиграфию.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанная методика комплексного рентгенорадиологического исследования больных гистиоцитозом легких позволяет качественно и количественно определить степень и характер морфофункциональных изменений в легких. Распознавание этих нарушений важно как на этапе первичной и дифференциальной диагностики, так и для объективного контроля над динамикой процесса и оценки эффективности проводимой терапии.

Разработанный алгоритм лучевого исследования эффективен при коморбидном течении гистиоцитоза легких, прежде всего при присоединении воспалительного процесса у этих больных.

Выполнение остеосцинтиграфии позволяет доклинически выявить поражение костей скелета.

Предложенная методика исследования эффективна в дифференциальной диагностике гистиоцитоза, и, в ряде случаев, позволяет отказаться от выполнения биопсии или повысить ее точность за счет определения наиболее оптимальных зон для проведения морфологической верификации.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения гистиоцитоза легких. Для решения задач, поставленных перед исследованием, было проведено комплексное клиничко-лучевое обследование 78 больных с гистологически верифицированным гистиоцитозом легких, наблюдавшихся в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Компьютерная томография с выполнением методики высокого разрешения и функциональных проб является ведущим методом неинвазивной диагностики гистиоцитоза легких с оценкой основных скиталогических признаков заболевания (характера очаговой диссеминации, типа формирования кистозной перестройки легочной ткани, поражения бронхиального дерева), что является основой для проведения дифференциальной диагностики.

2. Разработанный алгоритм, с включением в комплекс таких радионуклидных методов, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и остеосцинтиграфия (ОСГ), позволяет оценить морфофункциональное состояние легких и установить системность процесса, в том числе, выявить поражение костей скелета на доклиническом этапе.

3. Установление по данным комплексного клинико-лучевого вида функциональных расстройств вентиляции (по обструктивному, рестриктивному или смешанному типу), и степени выраженности микроциркуляторных дисфункций при гистиоцитозе, является основой в контроле над динамикой процесса и коррекцией лечебной тактики.

Личный вклад автора

Автором лично была определена концепция научной работы, на основании которой были сформулированы цели и задачи. Автором было проведено исследование по всем разделам диссертации, проанализированы и систематизированы полученные результаты. Диссертантом проведено обследование и проанализированы результаты у 78 больных гистиоцитозом легких, описана лучевая семиотика заболевания по данным комплексного рентгенорадиологического обследования (рентгенография органов грудной клетки, МСКТ, в том числе в режиме высокого разрешения, ОФЭКТ, совмещенная методика МСКТ/ОФЭКТ). Автором оценены все полученные в работе результаты, проведен статистический анализ полученных данных. Автором лично проводилась подготовка материалов к публикациям по диссертации.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью примененных автором методов, использованных в исследовании (КТ, ОСГ и ОФЭКТ), а также количеством больных, включенных в исследование. Из 96 больных, направленных с подозрением на гистиоцитоз, диагноз был

верифицирован у 78 пациентов. В ходе статистической обработки данных по решению задач исследования автором использованы адекватные статистические методы. Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 для статистического анализа, MS Office 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону (r). Связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при $r < 0,3$.

Апробация и внедрение результатов исследования

Результаты исследования были доложены и обсуждены на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПРО) (Санкт-Петербург, 2015, 2016), заседаниях Невского радиологического форума (НРФ) (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015), на конференции по торакальной радиологии (Санкт-Петербург, 2016), на научно-практических конференциях кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, на заседании проблемной комиссии №1 «Онкология и регенеративная медицина (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии)» от 07.06.2017 г., протокол №3.

Разработанный алгоритм исследования больных гистиоцитозом внедрен в практическую работу клиник ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова».

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры рентгенологии и радиационной медицины, кафедры пульмонологии факультета постдипломного образования, кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Публикации

По теме диссертации автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 37 рисунками, скомпонованными из 93 оригинальных компьютерных томограмм, 2 рентгенограмм и 12 сцинтиграмм. Список литературы содержит 179 источников: 38 отечественных и 141 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГИСТИОЦИТОЗЕ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гистиоцитоз легких относится к редким (орфанным) интерстициальным заболеваниям легких [2, 3, 16, 167]. Он характеризуется пролиферацией атипичных гистиоцитов и образованием в легких гистиоцитарных гранул. Гранулы могут локализоваться в большинстве структур легких. В интерстициальной ткани легких, бронхах, бронхиолах (включая респираторные), альвеолярных ходах, в артериолах, венулах, лимфатических сосудах. Есть сведения о вовлечении в процесс крупных артерий и вен [64]. Источником атипичных гистиоцитов является костный мозг, однако у взрослых пациентов часто наблюдается изолированное поражение легких с развитием очаговой диссеминации и кистозно-фиброзных изменений, приводящих в итоге к снижению диффузионной способности легочной ткани [6, 24]. Важным звеном патологического процесса является поражение мелких бронхов и бронхиол. Гистиоцитарные гранулы обтурируют их просвет, что приводит к вздутию соответствующих участков легочной ткани и формированию тонкостенных воздухосодержащих кист. Вследствие этого процесса, при динамическом наблюдении, по данным высокоразрешающей компьютерной томографии, часть очагов исчезает, а часть трансформируется в мелкие тонкостенные кисты, которые определяются преимущественно в ядерных отделах верхних и средних зон обоих легких достаточно симметрично [1, 2, 3, 29, 169, 170]. Диаметр и количество кист, по данным ряда авторов, имеет прогностическое значение. Неблагоприятным течением отличаются процессы с большим количеством кист, их большими размерами и увеличением их объема в процессе динамического наблюдения. При этом, в ряде исследований показано, что может развиваться симптом «парадоксальной вентиляции кист» с вздутием их на выдохе [24, 149]. Логично предположить, что именно

этот эффект обуславливает развитие пневмоторакса, который, по литературным данным, в 10-35% случаев может быть первым проявлением заболевания [1, 2, 3, 170]. В некоторых случаях они носят рецидивирующий характер, и, на фоне нарастания дыхательной недостаточности, нередко приводят к неблагоприятному исходу. Морфологически пневмотораксы обусловлены разрывом субплеврально расположенных булл вследствие их парадоксальной вентиляции (вздутие на выдохе). Процесс парадоксальной вентиляции можно наблюдать при проведении функциональной компьютерно-томографической методики (КТ-тест на вдохе и выдохе).

При присоединении воспалительных процессов наблюдается утолщение стенок кист, их слияние и трансформация в полости неправильной формы, в которых может развиваться неспецифическое воспаление и селиться микотические колонии. Эти процессы приводят также к развитию фиброзных изменений в легочной ткани с формированием пневмофиброза в стенках кист и перибронховаскулярно [16, 143, 169].

Диагностика гистиоцитоза Х осуществляется в соответствии с Международным консенсусом и МКБ-10 [29]. Диагноз устанавливается на основании клинико-рентгенологической (компьютерно-томографической) картины и верифицируется гистологически.

Проведение традиционной рентгенографии позволяет выявить наличие диссеминированного процесса в легких, однако, этот метод мало эффективен с точки зрения уточняющей нозологической и дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями [2].

В настоящее время накоплен большой опыт использования компьютерной томографии в диагностике гистиоцитоза с описанием признаков поражения интерстиция, легочных долек, бронхов и бронхиол. Можно согласиться с мнением, высказываемым в большинстве научных работ, что КТ (с применением методики высокого разрешения) является базовым экспертным методом лучевой диагностики гистиоцитоза. При этом, важно оценить состояние мелких бронхов и бронхиол. В ряде исследований

указывается, что КТ необходимо дополнять инспираторно-экспираторным тестом с оценкой регионарной легочной вентиляции в сохранной легочной ткани, зонах фиброзных и кистозных изменений [1, 2, 16, 29, 143, 144, 167, 169, 170].

Безусловно, важным является также оценка состояния артериоло-капиллярного русла легких с изучением перфузионной функции, поскольку процессы гранулематозного воспаления при гистиоцитозе вызывают их поражение, ведут к ишемизации легочной ткани и гемorragиям. Это возможно при проведении перфузионной сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с макроагрегатами альбумина, мечеными Tc^{99m} . Однако в литературе таких исследований крайне мало [2, 153].

Также необходимо проведение остеосцинтиграфии с пирфотехом (или его аналогами) для раннего выявления поражения костей при гистиоцитозе.

Следует подчеркнуть, что обычно весь спектр перечисленных выше лучевых методик, как правило, проводится отдельно друг от друга. Работ, посвященных комплексному изучению гистиоцитоза как системного заболевания, единицы. Только в последние годы они начали появляться, и, возможно, это связано с развитием совмещенных (гибридных) технологий, в частности совмещенной однофотонной эмиссионной и компьютерной томографии.

Именно поэтому мы и попытались построить работу по принципу перехода от изолированного подхода к изучению морфологических и функциональных нарушений с объединением их в единый морфофункциональный комплекс.

1.1 Эпидемиология и современное представление об этиопатогенезе гистиоцитоза

Гистиоцитоз Х (синонимы: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, эозинофильная гранулема, Лангерганс-клеточный гранулематоз и др.) –

заболевание ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризующееся первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов (клеток Х) и образованием в легких, а также в других органах и тканях гистиоцитарных гранул (инфильтратов). Природа атипичных гистиоцитов до конца не изучена, однако, выявлена их схожесть с клетками Ларгенганса. Термином «гистиоцитоз Х» Л. Лихтенштейн (1953) объединил описанные в разное время патологические процессы, характеризующиеся различной степенью выраженности гистиоцитарной пролиферации и, по-видимому, вследствие этого отличающиеся по клиническому течению и прогнозу: болезнь Абта-Леттерера-Сиве, болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена и эозинофильную гранулему.

Более оправданным представляется выделение диссеминированной формы гистиоцитоза (острая форма болезни), встречающейся, как правило, в раннем детском возрасте (до 3 лет) и первично-хронической формы, выявляемой преимущественно у лиц старшего школьного возраста и у взрослых. Острый гистиоцитоз – болезнь Абта-Леттерера-Сиве, характеризуется злокачественным течением, генерализацией процесса с поражением костей, почек, кожи, ЦНС и др. Прогноз – неблагоприятный, болезнь может закончиться летальным исходом в течение нескольких месяцев. Первично-хронические формы гистиоцитоза протекают более благоприятно [12].

Статистические данные о встречаемости гистиоцитоза как в отечественной, так и в зарубежной литературе встречаются не часто. Вероятно, это связано с орфанным характером заболевания и значительным процентом диагностических ошибок. Данные, приводимые в литературе, говорят о том, что гистиоцитоз встречается со средней частотой 1-5 человек на 1 000 000, что определяет орфанный характер патологического процесса. Причем, такие данные примерно совпадают в отечественных и зарубежных публикациях. Говорить об эпидемиологии довольно сложно. Нет убедительных данных по разным странам, национальностям, расам. Если

кратко суммировать доступные данные, то получится, что болеют чаще лица мужского пола в молодом и среднем и возрасте. По данным А. Г. Чучалина (2016), женщины болеют в 4 раза реже. Обычно указывается, что заболевание встречается только у лиц белой расы. Но этот постулат уместно поставить под сомнение, учитывая интенсивное смешение в последнее время народностей, наций, рас. По данным М. М. Ильковича (2005), среди более 2000 пациентов с ИЗЛ, наблюдаемых в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, больные ГХЛ составили 5,6% [12, 16, 26, 36, 170].

Этиология гистиоцитоза остается неизвестной, несмотря на многие попытки ее выяснения. Так, например, ряд зарубежных авторов рассматривает в виде фактора риска табакокурение. Считается, что вредные вещества, содержащиеся в табачном дыме, могут вызывать пролиферацию гистиоцитов в легочной ткани, тем самым запуская патогенетические механизмы развития гистиоцитоза [74, 170]. Однако такая теория представляется сомнительной, ввиду того, что гистиоцитоз встречается у некурящих, а также ввиду того, что, несмотря на большое количество курильщиков по всему миру, гистиоцитоз встречается у 1-5 человек на 1 000 000. Если учесть, что заболевание встречается только у лиц белой расы, то более реальной выглядит теория о наличии генетических факторов развития гистиоцитоза [167]. Кроме того, в пользу этой теории также свидетельствует то, что гистиоцитозом чаще болеют мужчины (10:1) и возникает заболевание преимущественно в диапазоне от 20 до 50 лет. Средний возраст больных гистиоцитозом составляет $30 \pm 2,2$ года [16]. Некоторые авторы рассматривают гистиоцитоз X как неопластический процесс или опухолеподобное заболевание костного мозга, и эта гипотеза на сегодняшний день не является окончательно отвергнутой. Так, в 2010 году установлено, что у половины больных гистиоцитозом в анализах выявляют онкогены BRAF и V600E [1, 10, 47].

Патогенез гистиоцитоза изучен недостаточно. Однако известно, что в клеточном составе гранулем, которые формируются в ходе патологического

процесса, преобладают атипичные гистиоциты, источником которых является костный мозг. Цитологические характеристики этих клеток были описаны группой авторов в 1983 г. – это умеренно увеличенные клетки овоидной формы с эозинофильной цитоплазмой и ядром неправильной формы с тонко рассеянным хроматином [64]. Другие эффекторные клетки, наряду с гуморальными факторами иммунного ответа, играют вспомогательную роль в патогенезе гистиоцитоза [162, 163].

Вследствие того, что гистиоцитарные гранулемы могут обнаруживаться во всех органах и тканях (легкие, кости, кожа, паренхиматозные органы, мягкие ткани, ЖКТ, лимфоузлы, нервная система и т. д.), гистиоцитоз относится к системным заболеваниям. Наиболее частая локализация гранулематозных изменений при гистиоцитозе – легкие и кости.

Патологическая пролиферация гистиоцитов с формированием в легких гистиоцитарных гранул (инfiltrатов) является наиболее характерной морфологической особенностью этого патологического процесса. При этом, они могут образовываться в легочной интерстиции, в стенках мелких и бронхиол, в стенках сосудов артериоло-капиллярного легочного русла.

Динамика изменений в легких при гистиоцитозе, вероятно, отражает этапы патологического процесса. На ранних стадиях заболевания в легких выявляются мелкие очаги, размерами обычно от 1 до 5 мм, формирование небольших тонкостенных кист. В других случаях встречаются полипозные, гранулематозные изменения с плевральными наслоениями, кистоподобные и эмфизематозные вздутия. В дальнейшем преобладает картина сотового легкого с выраженной фиброзной перестройкой.

Гранулематозное поражение стенок мелких сосудов гистиоцитами вызывает ишемию и, как следствие, пролиферацию соединительной ткани, а также может быть причиной микрокровоизлияний в легочную паренхиму.

Гистиоцитарное поражение скелета проявляется также образованием в нем гранул, которые могут локализоваться в одной или нескольких костях в виде солитарных или множественных очагов. Наиболее часто поражается

плоские кости (свод черепа, челюсти, ребра, таз). Остеосцинтиграфия позволяет выявить поражение на ранних, часто доклинических стадиях патологического процесса, которое проявляется в виде гиперфиксации радиофармпрепарата. Рентгенологическая или компьютерно-томографическая картина заключается в наличии очагов деструкции, обычно неправильной формы, с разной степенью выраженности склероза по периферии.

1.2 Возможности рентгенологического исследования в диагностике гистиоцитоза

Рентгенологические методы диагностики гистиоцитоза включают в себя традиционное рентгенологическое исследование или флюорографию, а также компьютерную томографию. В литературе описаны традиционные рентгенологические признаки гистиоцитоза легких, заключающиеся в двухсторонних интерстициальных и очаговых изменениях, в последующем выявляется мелко-, средне- или крупноочечистая деформация легочного рисунка за счет кистозно-буллезной перестройки. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса в заключительных стадиях определяется картина сотового легкого. Иногда вышеперечисленные изменения соответственно разделяют на первую, вторую и третью стадию [9, 17]. Вместе с тем, по данным традиционной рентгенографии, за счет суммационного эффекта трудно достоверно описать мелкие очаги и мелкую тонкостенную кистозную перестройку легочной ткани, хотя именно они являются основной отличительной особенностью гистиоцитоза. Это резко ограничивает ее возможности в дифференциальной диагностике. Как подчеркивается отечественными и зарубежными авторами, наличие гистиоцитоза можно заподозрить на раннем этапе при проведении традиционной рентгенографии (флюорографии) в 50-60% случаев. Но для этого качество первичных рентгенографических исследований должно быть

на высоком уровне, а оценивающий результаты специалист должен иметь высокую квалификацию [16]. К сожалению, процент диагностических ошибок на первичном этапе очень высок, что приводит к тому, что больные попадают в специализированные учреждения на поздних стадиях течения заболевания. Тем не менее, ретроспективный анализ первичных данных показывает, что в большинстве случаев изменения были видны за один-два года до поступления больного в профильные клиники. Ими являлись усиление и ячеистая деформация легочного рисунка за счет интерстициального компонента, повышение воздушности легочной ткани преимущественно в верхних отделах [2, 3, 16, 169].

Современные литературные данные однозначно свидетельствуют, что из всех предлагаемых рентгенологических методик на дальнейшем этапе диагностики, мультиспиральная компьютерная томография в высокоразрешающем режиме является методом выбора для оценки легочной ткани при гистиоцитозе.

Преимущества мультиспиральной ВРКТ:

1. Полное изображение всех легких при отсутствии немых зон
2. Возможность построения любых реформаций изображения
3. Возможность динамического наблюдения сопоставимых по своей диагностической значимости изображений
4. Возможность выполнения исследования при вдохе и выдохе с денситометрическим анализом, позволяющим исследовать легочную вентиляцию на регионарном уровне.

Высокоразрешающая компьютерная томография уже на раннем этапе позволяет выявить мелкие, диффузно расположенные очаги, представляющие собой гистиоцитарные гранулемы, а также начинающуюся мелкокистозную перестройку легочной паренхимы [1, 2, 3, 29, 143, 144, 167, 168]. Изменения, выявляемые при ВРКТ, помогают в дифференциальной диагностике гистиоцитоза с другими интерстициальными заболеваниями,

позволяют снизить число биопсий, что не раз подчеркивалось в отечественных и зарубежных источниках. В этих работах указывается, что мелкие очаги, обычно размерами до 5 мм, являются ранним начальным признаком патологического процесса. Так, по данным Н. J. Kim et al. (2010), А. В. Аверьянова (2016) у 80-90% больных гистиоцитозом мелкие очаги были единственным признаком при длительности болезни до 6 месяцев [1, 111]. Интересные данные приводит М. W. Brauner, P. Grenier (2000) на основании обследования 51 пациента с гистиоцитозом легких [1, 55, 94]. У 47% больных гистиоцитозом легких диаметр очагов не превышал 3 мм, а у 45% больных гистиоцитозом легких диаметр очагов составлял от 3 мм до 10 мм [1].

Практически, во всех исследованиях отмечается, что тонкостенные кисты – важнейший дифференциально-диагностический признак гистиоцитоза легких, и встречаются в большом проценте случаев, вплоть до 100%. Хотя процент их встречаемости варьирует, по данным разных авторов, в доступной литературе нам встретились цифры от 39% до 100%. По всей видимости, это объясняется, что в дизайн исследования авторов были включены пациенты на разных сроках протекания патологического процесса. В заключительной терминальной стадии при гистиоцитозе наблюдается картина «сотового легкого» [1, 2, 3, 4, 6, 12, 16, 29, 39, 40, 55, 56, 69, 70, 94, 111, 143, 169, 170, 174, 175].

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии с детальным описанием вышеперечисленных симптомов привело к резкому сокращению дифференциально-диагностического ряда. По сути, основная сложность возникает при дифференциальной диагностике гистиоцитоза и лимфангиолейомиоматоза и то в случаях, если наблюдается поражение легких у женщин [2, 45, 106]. При этом, в компьютерно-томографической дифференциальной диагностике важна локализация выявленных изменений с поражением верхних и средних зон легких при гистиоцитозе [1, 2, 3, 4, 39, 40, 55, 113, 143, 167].

Безусловно, в легочной ткани при гистиоцитозе описываются и другие структурно анатомические изменения: ретикулярные изменения, участки фиброза, порой причудливой формы, «матовое стекло», бронхо- и бронхиолоэктазы (хотя они и не являются специфичными). Это также объяснимо, особенно в случаях развития рецидивирующих пневмотораксов, возможных мелких кровоизлияний в связи с поражением мелких сосудов, присоединения инфекции [1, 2, 104, 146].

В некоторых исследованиях делается попытка установить, какие лучевые признаки гистиоцитоза имеют прогностическую значимость. Например, иногда указывается, что благоприятным в прогностическом плане КТ-симптомом является наличие очагов [2, 29], однако, более логично, что установление диагноза гистиоцитоза на «очаговой стадии» просто свидетельствует о более раннем этапе развития патологического процесса и более высокой эффективности лечебных мероприятий. В то же время отнесение к неблагоприятным прогностическим КТ-симптомам при гистиоцитозе пневмоторакса, диффузных фиброзных изменений и сотового легкого, также, скорей всего, просто свидетельствует о далеко зашедшем процессе.

Мультиспиральная ВРКТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в оценке коморбидных состояний при гистиоцитозе. Описаны в литературе случаи сочетания гистиоцитоза с раком легкого [122, 138], гистиоцитоза с лейкоемией [136]. Особенно, учитывая, что воспалительный процесс на фоне дезорганизованной легочной ткани протекает достаточно тяжело.

Мультиспиральная КТ высокого разрешения также хороша в оценке эффективности проводимой терапии гистиоцитоза легких. Это особенно важно, так как адекватный контроль за эффективностью проводимого лечения существенно влияет на терапевтическую тактику и позволяет корректировать ее [12, 14, 15, 147].

Таким образом, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с высокоразрешающей методикой является золотым стандартом рентгенологических методов исследования для ранней диагностики, дифференциальной диагностики, а также для оценки эффективности лечения интерстициальных заболеваний легких, в том числе гистиоцитоза Х.

1.3 Радионуклидные методики исследования гистиоцитоза как системного заболевания

На первых этапах становления радионуклидных методик в диагностике гистиоцитоза применялся метод планарной сцинтиграфии, принцип которого заключается во внутривенном введении эмболизирующего радиофармпрепарата в виде макроагрегатов альбумина, меченных радионуклидом (Макротех^{99m}Tc, производства ООО "Диамед", Россия). Благодаря временной эмболизации капилляров возможно визуализировать сосудистое русло малого круга кровообращения. Однако в современной практике применяется метод ОФЭКТ, который позволяет по полученным данным более детально оценить перфузионную функцию в любых отделах легких, что дает представление о характере дисфункций кровотока, их распространенности, степени тяжести и активности патологического процесса.

Данный метод также основан на временной эмболизации капиллярного русла легких внутривенно введенным радиофармпрепаратом, представляющим собой меченные ^{99m}Tc макроагрегаты альбумина.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с радиоактивным технецием дает возможность оценить степень поражения легочного кровотока на уровне мелких сосудов и капилляров у больных гистиоцитозом, тем самым позволяет определить степень функциональной дисфункции раньше, чем у больного появятся грубые морфологические нарушения.

Нарушения микроциркуляции, выявляемые в легких при проведении ОФЭКТ достаточно специфичны. Они отражают редукцию кровотока в плащевых отделах верхних и средних зон легких при относительно сохранных нижних отделах, тем самым формируя специфическую сцинтиграфическую картину по типу «пламя свечи».

При клинико-рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз обязательно проведение остеосцинтиграфии. Этот метод радионуклидной диагностики позволяет на ранних стадиях выявить поражение костей при гистиоцитозе. Патологические очаги в костной ткани, как правило, локализуются в плоских костях (тела позвонков, кости черепа). При отсутствии диагностики и лечения такие изменения могут приводить к патологическим переломам.

При раннем выявлении поражения костей при гистиоцитозе прибегают лечению, основанному на местном введении глюкокортикоидов в очаг деструкции.

Следует отметить, что данный метод радионуклидной диагностики имеет высокую чувствительность, но при этом, к сожалению, крайне низкую специфичность [148].

1.4 Методические подходы к интеграции методик лучевой диагностики в раннем распознавании и контроле над течением процесса

В завершение обзора литературы важно подчеркнуть, что специальные научные исследования, посвященные комплексному клинико-физиологическому, компьютерно-томографическому и радионуклидному исследованию гистиоцитоза легких как системного заболевания в литературе встречается крайне мало. Это связано, во-первых, с орфанным характером данного заболевания, а также с определенными организационными сложностями в объединении усилий различных специалистов (лучевых диагностов, рентгенологов, радиологов, пульмонологов, морфологов) на

единой научно-методологической платформе. Вместе с тем, необходимость мультидисциплинарного подхода при изучении данной патологии несомненна, и это неоднократно подчеркивается в целом ряде исследований [1, 2, 14, 15, 29, 61, 169].

Надо отметить, что современная лучевая диагностика обладает достаточным количеством методов, позволяющих изучить как тонкие структурно-анатомические изменения в легочной ткани (прежде всего по данным компьютерной томографии с ее вариантами) и функциональными методиками оценки регионарной легочной вентиляции (КТ на вдохе и выдохе), так и изучение микроциркуляторных дисфункций (по данным ОФЭКТ).

Эти методы приобрели самостоятельное значение и, по сути, являются основополагающими в разработке подходов к эффективной борьбе с различными заболеваниями легких, в том числе при гистиоцитозе. Однако в большинстве работ зачастую превалирует разделительный подход к анализу компьютерно-томографической семиотики и радионуклидных образов. В ряде работ достаточно подробно освещается КТ-семиотика гистиоцитоза, другие исследования посвящены рентгенологическим изменениям в костях при данном заболевании. Совсем обособленно стоит радионуклидная диагностика [43, 55, 81, 111, 116, 137, 130]. Хотя сам факт создания гибридных технологий ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ свидетельствует о перспективности интеграционного подхода в современной лучевой диагностике. Это особенно важно, когда речь идет о системном характере заболевания, такого, как гистиоцитоз.

Не случайно в литературе нет единого мнения о патогенезе и патофизиологии трансформационной перестройки легочной ткани при гистиоцитозе легких, в частности, о причине формирования мелкокистозной перестройки легочной паренхимы. Одни авторы видят их причину в ишемическом факторе вследствие гранулематозного поражения мелких сосудов, другие объясняют этот факт поражением мелких бронхов и

бронхиол, третьи указывают на тракционный характер изменений вследствие неомогенности вентиляции, иногда встречается мнение о деструкции гистиоцитарных гранулем.

Безусловно, ответ на эти вопросы лежит на системном целостном изучении морфологических закономерностей протекания гранулематозного воспаления при гистиоцитозе (в легких, костях) и качественной и количественной оценке дисфункций внешнего дыхания и кровообращения в малом круге. Поэтому мы и сочли возможным построить данную работу на комплексном подходе рентгенорадиологического, лабораторного, и клинико-физиологического исследования больных с гистиоцитозом.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДИКА И ТЕХНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Работа основана на результатах комплексного клиничко-лучевого исследования 78 пациентов с гистологически верифицированным гистиоцитозом Х, находившихся на обследовании и лечении в клиниках Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова с 2005 по 2017 годы. Также проанализированы ретроспективные данные исследования больных с 1999 по 2005 годы.

Специфическое лучевое исследование выполнялось на кафедре рентгенологии и радиационной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова и ее структурных подразделениях.

У всех пациентов окончательный диагноз был верифицирован в стационаре.

Диагностика гистиоцитоза Х осуществлялась в соответствии с Международным Консенсусом и МКБ-10.

Таблица 1. – Распределение больных ГХ по полу и возрасту

Возрастные группы	Возраст больных в годах							
	14-24		25-35		36-46		>46	
Пол больных	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Количество пациентов	16	2	32	8	10	0	8	2
Итого	18		40		10		10	

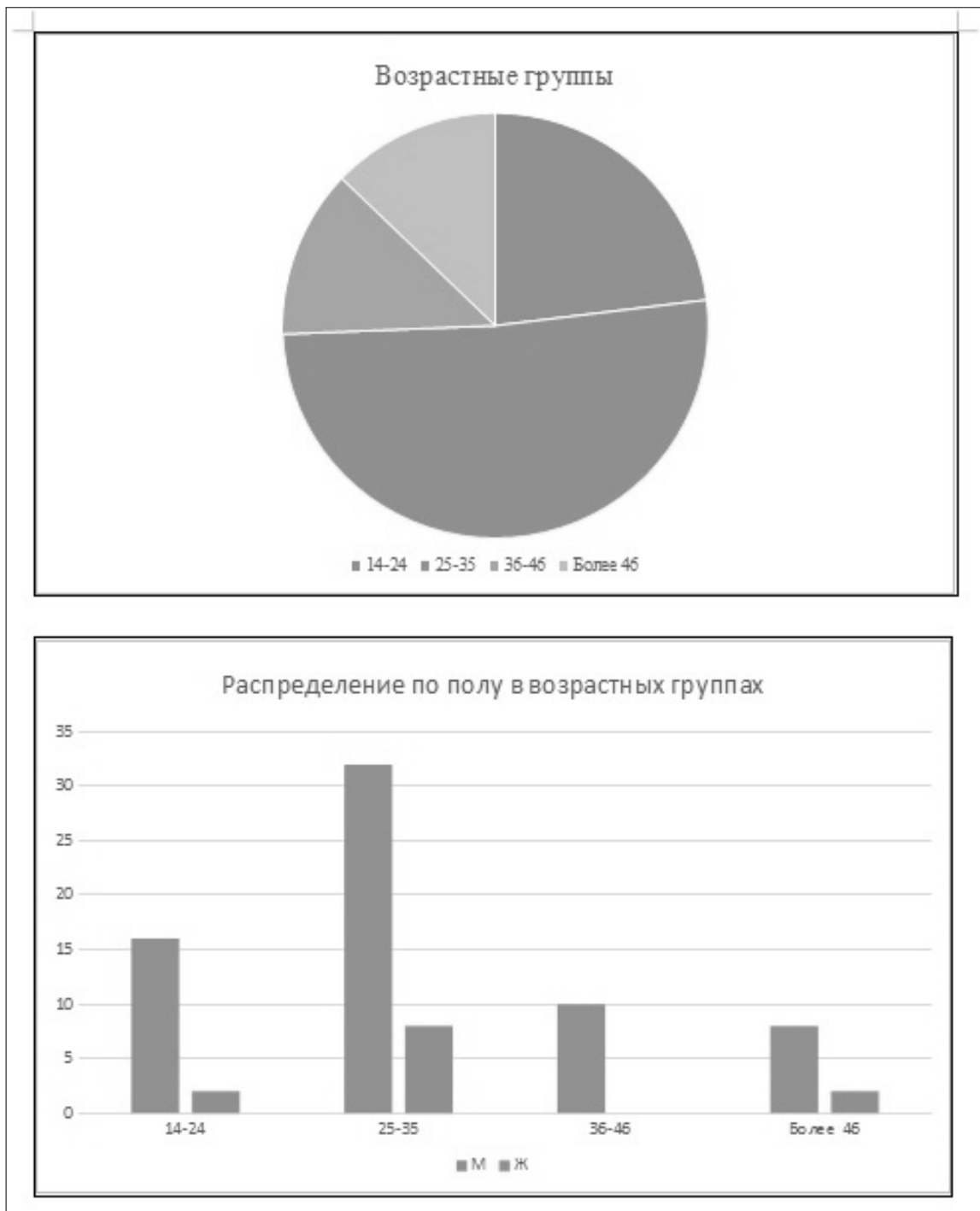


Рисунок 1. – Деление больных гистиоцитозом по возрастным группам и распределение больных гистиоцитозом по полу и возрасту.

Данные, приведенные в таблице 1 и на рисунке 1, свидетельствуют о значительных возрастных и половых различиях в исследованной группе:

явном превалировании лиц мужского пола в возрасте от 25 до 35 лет, что в целом соответствует данным, приводимым в литературных источниках.

Среди 78 больных гистиоцитозом легких, находившихся с 2005 года по 2017 года в отделении пульмонологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, самому молодому пациенту на момент верификации диагноза было 14 лет, самому возрастному 61 год, средний возраст больных составил $31,4 \pm 3,4$ года.

В возрастную группу от 14 до 24 лет вошли 18 пациентов, 16 мужчин и 2 женщины. В возрастную группу от 25 до 35 лет вошли 40 пациентов, 32 мужчины и 8 женщин. В возрастную группу от 36 до 46 лет вошли 10 пациентов мужского пола. 8 мужчин и 2 женщины на момент установки диагноза были старше 46 лет.

Эти данные, в целом, соответствуют эпидемиологическим исследованиям, где указывается, что женщины болеют в более старшем возрасте [36].

Всем пациентам, помимо традиционных клинико-лабораторных тестов, выполнялись следующие методы исследования:

- Традиционная рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки, как правило, на догоспитальном этапе.
- Компьютерная томография с режимом высокого разрешения и функциональной методикой.
- Планарная сцинтиграфия или ОФЭКТ.
- ОФЭКТ/КТ.
- Остеосцинтиграфия.
- Комплексное исследование функции внешнего дыхания.

Таблица 2. – Число обследованных больных и количество выполненных и проанализированных исследований

Методики		Число обследованных		Число исследований
		n	%	
Мультиспиральная томография	КТ и высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ)	78	100	152
	Выполнение функциональных проб (МСКТ на вдохе и выдохе)	73	93,4	130
	МСКТ-ангиография	14	17,9	14
Радионуклидные методики	Перфузионная сцинтиграфия	15	19,2	15
	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)	62	79,4	78
Совмещенное исследование ОФЭКТ/МСКТ		51	65,3	51
Традиционная рентгенография органов грудной клетки		78	100	78
Остеосцинтиграфия		75	96	94
КИФВД		76	97,3	137

Как видно из таблицы 2, такие методики как рентгенография, компьютерная томография, сцинтиграфия и/или ОФЭКТ, комплексное

исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) являлись обязательными и выполнялись всем больным. Большинство больных наблюдались в динамике, обычно раз в 6 месяцев или чаще по клиническим показаниям. По возможности, всем больным старались выполнить остеосцинтиграфию, и при положительных данных – прицельную рентгенографию. Широкий спектр использованных методик лучевой диагностики позволил комплексно оценить структурно-анатомическое состояние легочной ткани, интегральную и регионарную функцию внешнего дыхания, микроциркуляцию в легочной ткани, выявить или исключить изменения в костях.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) выполнялось на установке MasterScreen (E.Jager) и включало в себя спирометрию, бодиплетизмографию, определение растяжимости легких с помощью пищеводного зонда и диффузионной способности легких по угарному газу методом одиночного вдоха. Анализировались следующие показатели: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), общее дыхательное сопротивление (Raw), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ), динамическая растяжимость легких (CL), индекс ретракции легких (CR) и диффузионная способность легких (ДСЛ).

2.2 Методика и техника рентгеновской компьютерной томографии

Одной из основных задач, стоящих перед лучевой диагностикой гистиоцитоза, является выявление морфологических изменений в легочной ткани, установление гранулематозной стадии, ее кистозной перестройки и оценка степени активности процесса. Установление этих параметров имеет большое значение для подбора адекватного лечения и динамического контроля.

Для дифференциальной диагностики гистиоцитоза и выявления коморбидных состояний обязательно необходимо применение чувстви-

тельных методов визуализации легочной ткани, а именно высоко-разрешающей компьютерной томографии.

В связи с этим, в алгоритм исследования пациентов с гистиоцитозом обязательно включение ВРКТ, позволяющей оценить структурно-анатомические изменения на уровне вторичной легочной долики с оценкой гранулематозного воспаления в интерстициальной ткани легких, бронхах, бронхиолах (включая респираторные), альвеолярных ходах, в артериолах, венулах и лимфатических сосудах.

Для выявления эффекта «парадоксальной вентиляции» легочной ткани на регионарном уровне больным гистиоцитозом выполнялся функциональный КТ тест на вдохе и выдохе. Выявляя такой тип вентиляционного нарушения можно спрогнозировать развитие серьезного осложнения гистиоцитоза – пневмоторакса.

Компьютерно-томографическое исследование больных выполнялось на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» фирмы «Toshiba» (Япония), «Bright Speed» фирмы «General Electric» (США) и «Optima 1000» фирмы «General Electric» (США).

Стандартное исследование выполнялось в положении больного лежа на спине при задержке дыхания на вдохе, позволяя детально оценивать элементы легочного рисунка и степень воздушности легочной ткани. После построения компьютерной топограммы органов грудной клетки выбирались зоны сканирования и уровни аксиальных срезов. Сканирование по стандартной методике выполнялось с pitch 3,5 (соотношение шага стола к длине коллимации), толщиной среза 3 мм и напряжении 120 кВ, 112 мАс и времени 0,75 секунды в поле L с фильтром 50 на спокойном вдохе (алгоритм стандартной реконструкции), 5 мм – реконструкция среза.

Анализ изображения производился в легочном электронном окне (уровень/ширина) -600/1200 HU, костном электронном окне +200/2500 HU и мягкотканном электронном окне +40/350 HU для исследования средостения.

Сканирование выполнялось от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов.

Эффективная доза лучевой нагрузки E , получаемая больным, составляла $3,1 \pm 0,2$ мЗв.

Исследование органов грудной полости на мультиспиральном компьютерном томографе позволяет исследовать область интереса за 10-30 секунд с толщиной среза 2-5 мм. Небольшая толщина среза при первичном исследовании в последующем дает возможность перестраивать изображение в условиях «высокого разрешения» без повторного сканирования и дополнительной лучевой нагрузки на пациента.

Из дополнительных мультиспиральных компьютерно-томографических методик использовалась высокоразрешающая и функциональная компьютерная томография.

При проведении ВРКТ применялись высокоразрешающие фильтры, срезы выполнялись от верхушек легких до диафрагмы с шагом стола 20 мм. Напряжение 120 кВ, 187 мАс, толщина среза 1 мм, 0,75 с/1 мм – реконструкция среза, поле S. При этом расстояние посрезового сканирования, в зависимости от цели исследования, составляло от 5 до 30 мм. Применялся алгоритм прицельной реконструкции на измененном участке легочной ткани с максимально возможным ограничением зоны интереса, реконструкция томограмм проводилась на основе алгоритма высокого разрешения (костного). В качестве основного использовалось легочное электронное окно, в ряде случаев мягкотканное и костное электронные окна (для исследования органов средостения и изучения костных структур в зоне сканирования). Лучевая нагрузка, получаемая больным, составляла $1,1 \pm 0,2$ мЗв.

Функциональная компьютерная томография выполнялась в условиях глубокого вдоха – задержанного дыхания и полного выдоха – задержанного дыхания на одном и том же уровне в верхней и нижней зонах легких. Методика позволяет выявить эффект парадоксального вздутия кистозных

полостей на выдохе. Парадоксально вентилируемые полости у больных гистиоцитозом могут разрываться с развитием пневмоторакса и с последующим развитием фиброзных изменений (рисунок 2).

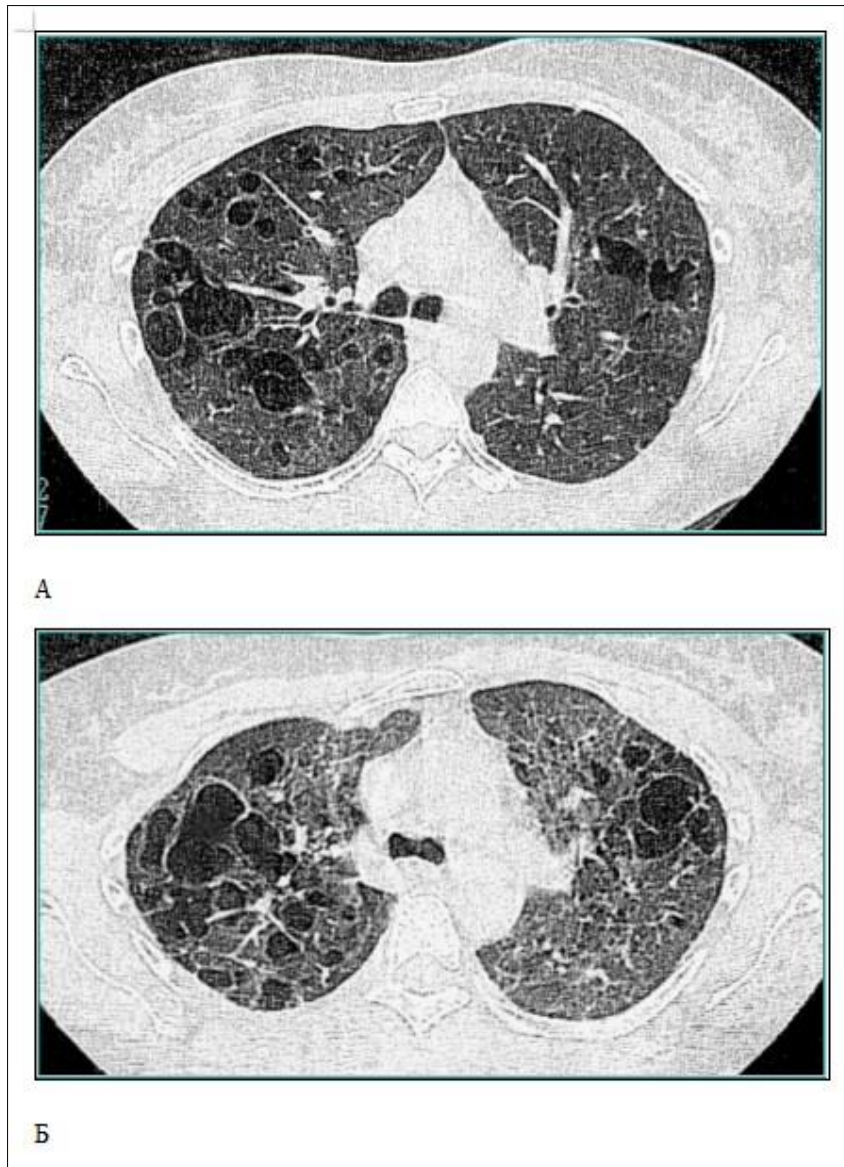


Рисунок 2. – Демонстрирует эффект парадоксальной вентиляции буллезно-кистозных полостей, заключающийся в увеличении объема полости на выдохе (б) по сравнению с вдохом (а)

Параметры сканирования при функциональной КТ аналогичны ВРКТ: напряжение 120 кВ, 187 мАс, толщина среза 1 мм, 0,75 с/1 мм –

реконструкция среза, поле S, реконструкция томограмм производилась на основе алгоритма высокого разрешения (костного), срезы выполнялись от верхушек легких до диафрагмы с шагом стола 20 мм. Лучевая нагрузка, получаемая больным, составляла $1,1 \pm 0,2$ мЗв.

При необходимости выполнялась КТ-ангиография в условиях болюсного контрастирования. Эта методика выполнялась при подозрении на наличие коморбидных процессов, прежде всего тромбоэмболии, опухолей и воспалительных процессов. Мы следовали общепринятым рекомендациям для проведения КТ-ангиографии, выполняя мультиспиральную компьютерно-томографическую ангиографию (МСКТА) при каудокраниальном сканировании для уменьшения артефактов от контрастирования верхней поллой вены. Также необходимо отметить, что более предпочтительным является введение контраста в вены правой руки, чтобы исключить интенсивное контрастирование левой плечеголовной вены, проходящей в верхнем средостении.

При проведении контрольных компьютерно-томографических исследований применялись те же методики и условия сканирования, что и при первичном исследовании. Это условие позволяет эффективно в динамике оценивать изменения в легочной паренхиме у больных гистиоцитозом. Безусловно, предпочтительнее проводить обследование на одном и том же аппарате, хотя это не является обязательным.

2.3 Методика и техника радионуклидных исследований

Для лучевой диагностики гистиоцитоза большое значение имеет оценка перфузии легочной ткани. Именно это функция, по сути, определяет жизнеспособность легочной ткани, ее способность к оксигенации крови. Исследование микроциркуляции в малом круге кровообращения выполнялось методом перфузионной сцинтиграфии или однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США).

Принцип методики планарной перфузионной сцинтиграфии заключается во внутривенном введении эмболизирующего радиофармпрепарата в виде макроагрегатов альбумина, меченных радионуклидом (Макротех^{99mTc}, производства ООО «Диамед», Россия). Благодаря временной эмболизации капилляров возможно визуализировать микроциркуляторное русло малого круга кровообращения.

Планарная сцинтиграфия выполнялась по специальным методикам, разработанным на кафедре рентгенологии и радиационной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика Павлова, которые защищены охраноспособной документацией (авторское свидетельство №1425894, рацпредложение № 903).

Радиофармпрепарат (РФП) вводится в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса пациента, после чего осуществляется полипозиционная сцинтиграфия с набором 300 000 – 500 000 импульсов на каждую сцинтиграмму.

Анализ сцинтиграмм проводится визуально, а также путем компьютерной обработки. Визуально изучалось распределение радиофармпрепарата по отделам легких. Компьютерная обработка заключается в расчете перфузии исследуемых зон при помощи специально разработанной компьютерной программы. Степень тяжести перфузионных дисфункций оценивается в процентах, при норме, принятой за 100%.

Диффузные нарушения микроциркуляции в пределах 70-90% от нормы расцениваются как легкие. Нарушения, составляющие 50-70%, относятся к средней степени тяжести. Расстройства от 50% и менее от должного рассматриваются, как выраженные (тяжелые).

Такой подход количественной оценки важен для динамического изучения данных радионуклидного исследования в процессе лечения.

Показатели нормальной перфузии, разработанные на кафедре ПСПБГМУ имени академика Павлова, приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Показатели нормальной перфузии легких

Легкое	Перфузия (%)	Зоны легких
Правое	Верхняя	9,81±0,82
	Средняя	26,07±1,06
	Нижняя	20,20±1,34
	В целом	53,09±1,20
Левое	Верхняя 10,25±0,78	
	Средняя	20,04±1,55
	Нижняя	16,56±1,38
	В целом	46,92±0,90
Оба легких в целом		100,0

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялась на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). Эмболизирующий радиофармпрепарат (Макротех^{99m}Tc, производства ООО «Диамед», Россия) вводится внутривенно в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса пациента.

Исследование начинали непосредственно после ввода РФП. Положение пациента лежа на спине, руки за головой. Обследование проводится в режиме Total Body (непрерывное сканирование части тела) в течение 10-12 минут по программе Lung SPECT в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Двухдетекторное сканирование позволяет получить послойное полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и аксиальных срезах с последующей

трехмерной реконструкцией. Лучевая нагрузка, получаемая больным – $0,9 \pm 0,3$ мЗв.

Таким образом, вышеописанные методики радионуклидного исследования позволяют объективно, количественно охарактеризовать нарушения микроциркуляции в малом круге кровообращения, а также проконтролировать динамику в процессе лечения.

2.4 Методика апостериорного совмещения срезов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии (ОФЭКТ – КТ) легких

Методика совмещения срезов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии (ОФЭКТ – КТ) легких основана на изобретении, разработанном в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова «Способ совмещения срезов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких», патент № 2350269.

Сущность изобретения заключается в достижении указанного технического результата в способе совмещения изображений срезов мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких.

Исследование выполняется в два этапа: один из них на гамма-камере, другой на мультиспиральном компьютерном томографе. Принципиальной разницы в последовательности выполнения этих этапов нет. Это является важным преимуществом предлагаемого способа, ибо иногда оказывается достаточным для целей диагностики одного исследования и возможно отказаться от другого. Это способствует снижению экономических затрат, лучевой нагрузки на пациента, а также рациональному использованию оборудования.

На первом этапе пациенту выполняют однофотонную эмиссионную компьютерную томографию на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США) по стандартной методике. При этом для последующего апостериорного совмещения томограмм на область средней трети ключицы устанавливают радиоактивную метку 2 МБк (рисунок 3).

Исследование начинают непосредственно после ввода РФП. Положение пациента лежа на спине, руки за головой. Обследование проводится в режиме Total Body (непрерывное сканирование части тела) в течении 10-12 минут по программе Lung SPECT в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Двухдетекторное сканирование позволяет получить послойное полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и аксиальных срезах с последующей трехмерной реконструкцией. Лучевая нагрузка, получаемая больным – $0,9 \pm 0,3$ мЗв.

На следующем этапе пациенту выполняется мультиспиральная компьютерная томография на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» фирмы «Toshiba» (Япония) или «Bright Speed» фирмы «General Electric» (США). Исследование выполняется в положении больного лежа на спине при задержке дыхания на вдохе по стандартной методике с pitch 3,5 (соотношение шага стола к длине коллимации), толщиной среза 0,5 см и напряжении 120 кВ, экспозиция одного среза 90 мAs, инкремент реконструкции 3 мм.

После проведения вышеописанных исследований выполняют апостериорное совмещение компьютерно-томографических сканов, полученных при выполнении МСКТ и ОФЭКТ (рисунок 4).

Для того, чтобы наиболее точно совместить полученные матрицы срезов при проведении двух разных методов (рентгенологического – МСКТ и радиологического – ОФЭКТ), их необходимо привести к одинаковой размерности 256*256, обусловленной программным обеспечением гамма-камеры. Двухмерные матрицы срезов, получаемые в корональной и

сагиттальной проекциях, совмещают друг с другом относительно расположения радиоактивной метки на срезе, получаемом на гамма-камере и полученном срезе средней трети ключицы на компьютерном томографе. При совмещении корональных и сагиттальных срезов аксиальные срезы автоматически совмещаются. Уровень полученных срезов определяется совмещением радиоактивной метки на ОФЭКТ и средней трети ключицы на МСКТ. В дальнейшем из полученных матриц срезов как на МСКТ, так и ОФЭКТ строится 3D изображение легких. Полученные 3D изображения легких на ОФЭКТ и на МСКТ совмещаются.

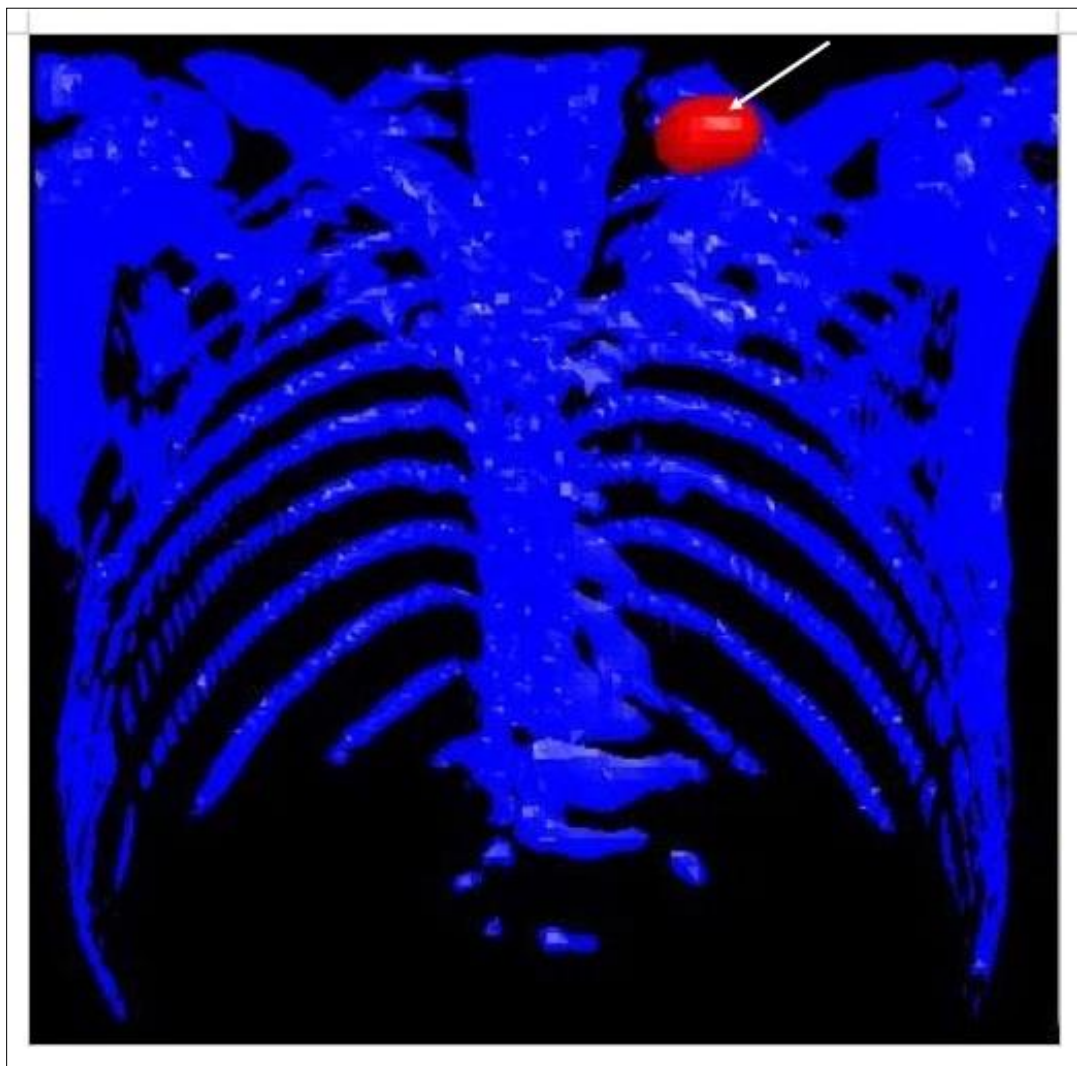


Рисунок 3. – Установка радиоактивной метки на среднюю треть ключицы (указано стрелкой)

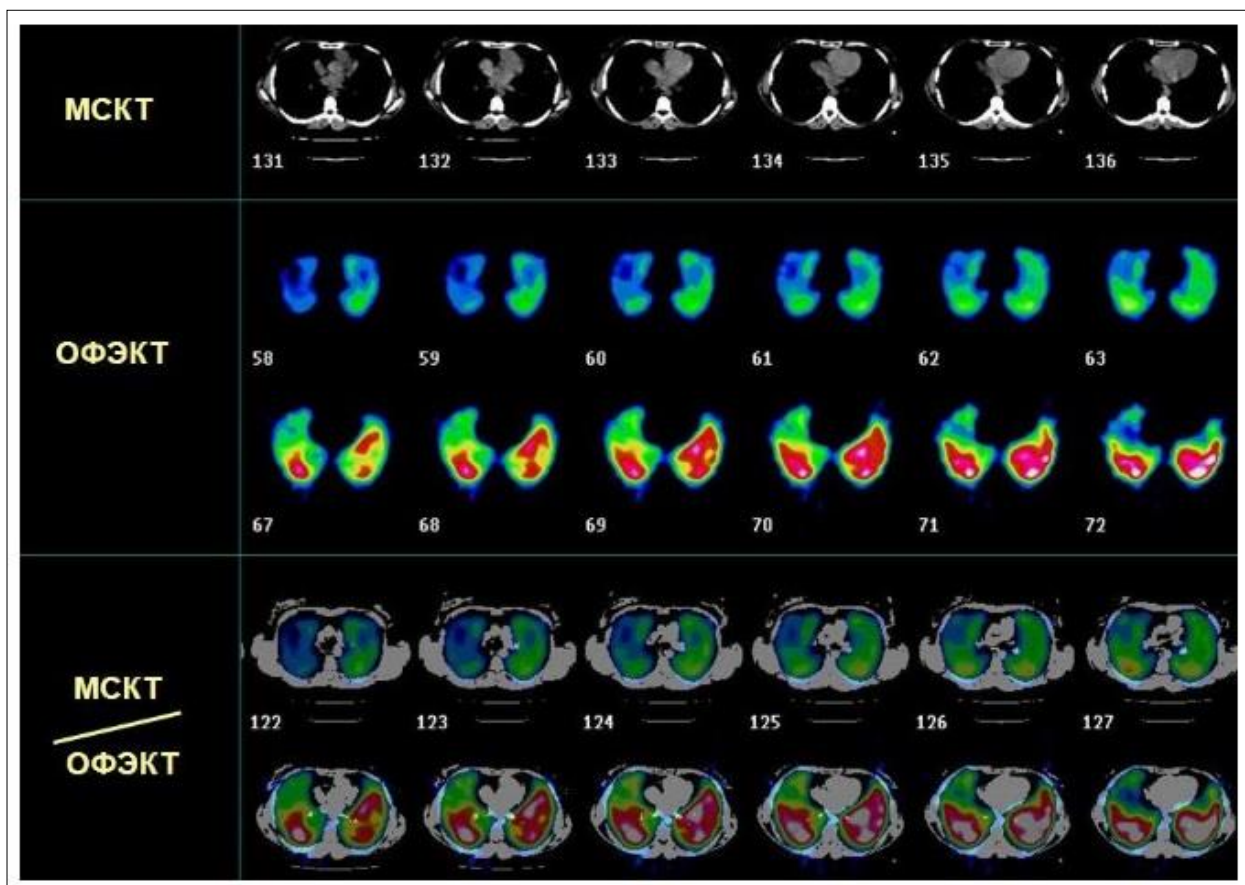


Рисунок 4. – Этапы совмещения срезов МСКТ и ОФЭКТ

Методика особенно ценна, когда при компьютерной томографии морфологические изменения в легочной ткани еще не особенно выраженные, то есть когда мы имеем дело с начальными проявлениями патологического процесса. При этом степень микроциркуляторных дисфункций может быть более выраженной, видимо за счет гранулематозного воспаления в стенках артериол и прекапилляров, что свидетельствует о более агрессивном характере патологического процесса. Мы полагаем, что такой морфофункциональный подход наиболее адекватен при динамическом наблюдении за больным.

2.5 Методика и техника остеосцинтиграфии

Радионуклидное исследование костей скелета (остеосцинтиграфия) позволяет на ранних, зачастую доклинических стадиях, выявить специфическое поражение костной ткани при гистиоцитозе. Это исследование необходимо выполнять всем пациентам с подозрением на гистиоцитоз. Остеосцинтиграфия выполнялась на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). Для проведения остеосцинтиграфии использовался радиофармпрепарат «Пирфотех^{99mTc}» (ООО «Диамед», Россия) или его аналоги. РФП вводится в дозе 3-6 МБк/кг.

Статическое сканирование костей скелета выполнялось через 2-3 часа после внутривенной инъекции РФП, сразу после опорожнения мочевого пузыря. Положение пациента лежа на спине, руки вдоль туловища. Обследование проводится в режиме Whole Body scan, который позволяет получить полное изображение скелета человека. Сканирование проводится в течение 15-25 минут, запись в матрицу 256*1024. Лучевая нагрузка, получаемая больным – $4,2 \pm 1,3$ мЗв.

Поражение костей при гистиоцитозе визуализируется на полученных сцинтиграммах как очаги гиперфиксации радиофармпрепарата (рисунок 5а). При положительном результате остеосцинтиграфии область поражения прицельно дообследуется при помощи рентгенологических методик. При этом рентгенологические изменения представлялись очагами деструкции неправильной формы с ободком склероза по периферии (рисунок 5в).

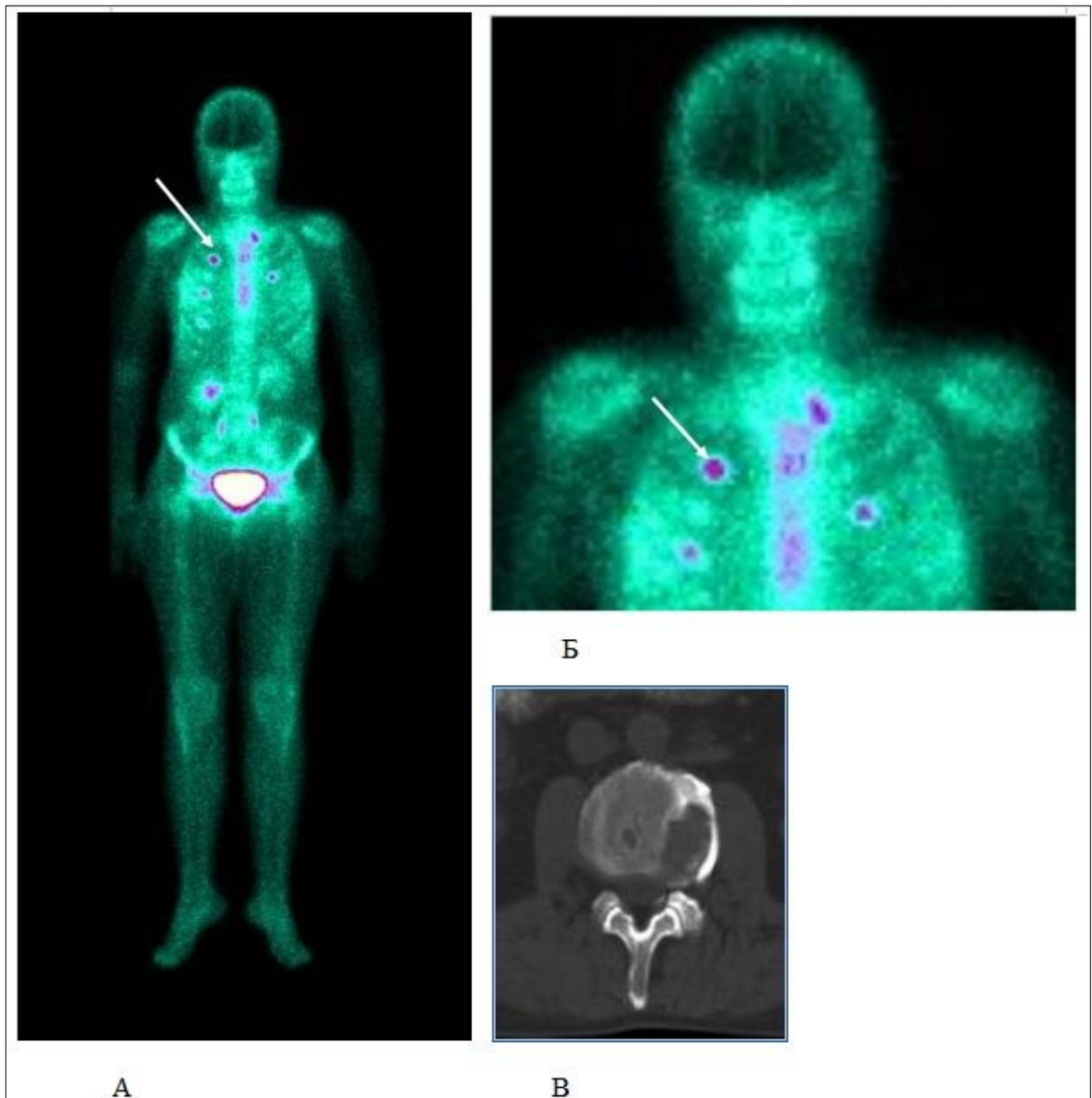


Рисунок 5. – «Горячие очаги» поражения костей при гистиоцитозе на сцинтиграмме всего тела (а) и на увеличенном фрагменте (б) (указаны стрелками). Морфологически эти изменения представляют собой очаги деструкции неправильной формы с ободком склероза по периферии (в)

2.6 Статистическая обработка данных и радиационная безопасность обследуемых пациентов и персонала

Соблюдение требований радиационной безопасности являлось обязательным условием проведения всех лучевых методик исследования.

Направление пациента на обследования осуществлялось лечащим врачом-пульмонологом по обоснованным клиническим показаниям, зафиксированным в истории болезни пациента.

В соответствии с существующими нормами радиационной безопасности пациента и персонала (НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы») все пациенты, направленные на лучевое исследование, подписывали информированное согласие на их проведение.

Значение индивидуальной эффективной дозы облучения пациента фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок в истории болезни и в журналах учета радиологических и рентгенологических исследований. В ходе работы нами подсчитывались дозы, полученные пациентами при проведении сцинтиграфических исследований: лучевая нагрузка на пациента составляла от 0,8 мЗв до 1,3 мЗв. При проведении МСКТ лучевая нагрузка составляла от 2,8 мЗв до 4,1 мЗв. При выполнении совмещенного ОФЭКТ – КТ исследования мы суммировали дозы пациентов, полученные при обоих исследованиях.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 - для статистического анализа, MS Office 2013 – для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Использовались стандартные методики, применяемые для оценки результатов медико-биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При обработке полученных данных проводилось описание изучаемых параметров, оценка значимости различия количественных и качественных показателей.

Характеристики обследованных пациентов были проанализированы методами описательной статистики и представлены как выборочное среднее (M), стандартное отклонение (m). Корреляционную зависимость

рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону (r). Связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при $r < 0,3$.

ГЛАВА 3. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ГИСТИОЦИТОЗА ЛЕГКИХ

3.1 Дифференциально-диагностический ряд при клинико-рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз

Актуальность выявления ранних лучевых признаков гистиоцитоза вызвана тем, что связи с высоким процентом (до 80% по литературным данным) диагностических ошибок больные гистиоцитозом попадают в специализированные учреждения на поздних стадиях процесса, зачастую, с наличием осложнений (пневмоторакс, инфекция) в то время как эффективное лечение возможно лишь на ранних этапах.

Таблица 4. – Количество больных, направленных в специализированный пульмонологический стационар с подозрением на гистиоцитоз

Направлено больных с подозрением на гистиоцитоз для дифференциальной диагностики – 96	
Гистиоцитоз	Другие диагнозы
Гистиоцитоз с ранними лучевыми признаками – 12 (15%)	ХОБЛ – 5
	Туберкулез – 4
	Лимфангиолейомиоматоз - 4
Гистиоцитоз на поздних стадиях процесса – 66 (85%)	Саркоидоз – 2
	Фиброзирующий альвеолит – 2
	Лимфома – 1
78	18

Из таблицы 4 видно, что после клинико-рентгенологического обследования у 18 из 96 больных (19%), направленных с подозрением на

гистиоцитоз, в ходе компьютерно-томографического исследования и морфологической верификации были установлены другие диагнозы.

В качестве примера приводим наблюдение пациентки М., 16 лет, направленной из Удмуртии с диагнозом «ДПЛ (гистиоцитоз Х?)» (рисунок б).



Рисунок 6. – Серия компьютерных томограмм больной М., 16 лет. Диагноз: лимфома. 1 – поражение лимфатических узлов. 2 – узлы в легких. 3 – поражение лопатки. 4 – поражение ребра

Исходно представлены были только рентгенограммы, на которых выявлялся диссеминированный процесс с неравномерной воздушностью легочной ткани и изменения в костях. Именно это сочетание и послужило основанием заподозрить гистиоцитоз. Однако, выполненное компьютерно-томографическое исследование позволило однозначно исключить гистиоцитоз и заподозрить лимфому, которая в последующем была подтверждена. На томограммах выявляется поражение лимфатических узлов

верхнего средостения, изменения в легких нодулярного характера, а также поражение лопатки и ребер.

На рисунке 7 представлены компьютерные томограммы женщины 26 лет, направленной из Ленинградской области с диагнозом «ДПЛ неясной природы (гистиоцитоз?)». Изменения были выявлены на флюорограмме, самочувствие удовлетворительное. На серии компьютерных томограмм выявляются разных размеров полости в обоих легких, вплоть до гигантских и множественные очаги их и средних размеров, участок консолидации легочной ткани с расширенными бронхами. Компьютерно-томографические данные не характерны для гистиоцитоза. Характер очаговой диссеминации и полости распада заставляют предположить туберкулез. При микроскопическом исследовании мокроты выявлены «палочки Коха», как было написано в заключении: «покрывающие все поле зрения».

На рисунке 8 представлены компьютерные томограммы больного А. 60 лет, направленного с диагнозом «диссеминированный процесс неясной этиологии, гистиоцитоз Х? буллезная эмфизема?». На серии компьютерных томограмм и совмещенном ОФЭКТ/КТ-исследовании выявляются разнокалиберные буллы, включая крупную в верхушке правого легкого, в базальных отделах с выраженными фиброзными изменениями по периферии кистозных полостей, участки «матового стекла». При ОФЭКТ/КТ выявляется редукция кровотока в плащевых отделах. Достоверно судить о наличии очагов невозможно. КТ-картина недостаточно специфична для гистиоцитоза (особенно учитывая наличие участков «матового стекла»). Обращает на себя внимание пожилой возраст и наличие в анамнезе профессиональной вредности (контакт с ядовитыми газами). Исходя из всего перечисленного, был предположительно поставлен диагноз фиброзирующего альвеолита, который в дальнейшем был подтвержден морфологически.

Наибольшая сложность возникает в дифференциальной диагностике гистиоцитоза и лимфангиолейомиоматоза. Это объяснимо, поскольку имеет место определенная общность патогенеза. И в том, и в другом случае

наблюдается пролиферация патологических клеток в интерстициальной ткани легких, бронхах, бронхиолах (включая респираторные), альвеолярных ходах, в артериолах, венах, лимфатических сосудах и т.д. Только при гистиоцитозе наблюдается пролиферация атипичных гистиоцитов (клеток Лангерганса), а при лимфангиолейомиоматозе атипичных гладкомышечных клеток. Этим и объясняется схожесть рентгенологической и компьютерно-томографической картины в виде кистозно-буллезной перестройки легочной ткани. По одним рентгенограммам проведение дифференциальной лучевой диагностики невозможно.

Определенную подсказку дает половая принадлежность. Известно, что лимфангиолейомиоматозом болеют женщины детородного возраста, часто в сочетании с лейомиомами матки и других органов, а гистиоцитозом чаще болеют мужчины, а при компьютерной томографии более отчетливо выявляется очаговость.

На рисунке 9 представлены рентгенограммы и планарная сцинтиграмма больной Д. 17 лет. Выявляется повышенная воздушность верхних отделов легких и усиление легочного рисунка за счет мелко- и среднеячеистой деформации, возможно с наличием мелких полостей. На сцинтиграмме определяется редукция микроциркуляции в плащевых отделах верхних и средних зон обоих легких (симптом «пламя свечи»). В такой ситуации даже при условии выполнения высокоразрешающей компьютерной томографии без морфологической верификации диагноз установить нельзя. В данном примере после выполнения открытой биопсии был верифицирован гистиоцитоз легких.

Мы считаем, что гипердиагностики гистиоцитоза бояться не надо. Во всех сомнительных случаях необходимо выполнение компьютерной томографии. В наших наблюдениях она позволила отвергнуть гистиоцитоз при таких заболеваниях, как лимфома, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз. В дифференциально-диагностическом ряду гистиоцитоз-лимфангиолейомиоматоз (если болеют

женщины) компьютерная томография мало эффективна, и морфологическая верификация обязательна.

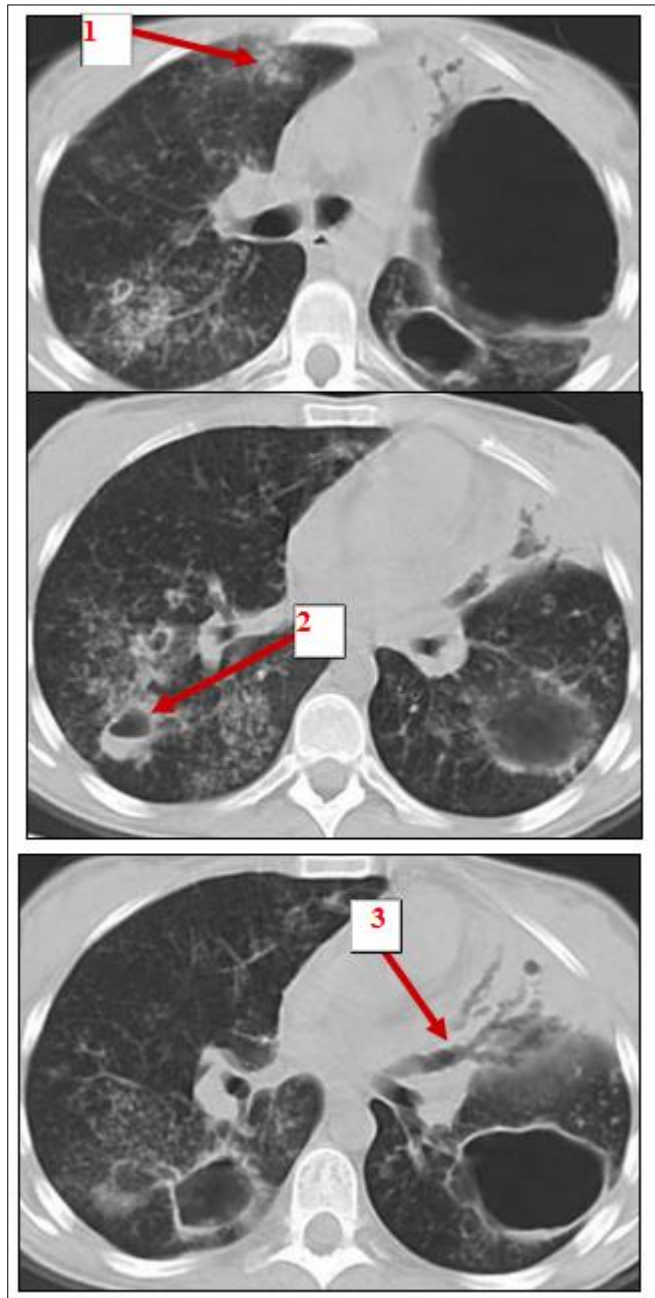


Рисунок 7. – Серия компьютерных томограмм больной К., 26 лет. Диагноз: туберкулез. 1 – очаги в легочной ткани. 2 – полости распада. 3 – участок инфильтрации легочной ткани с бронхоэктазом

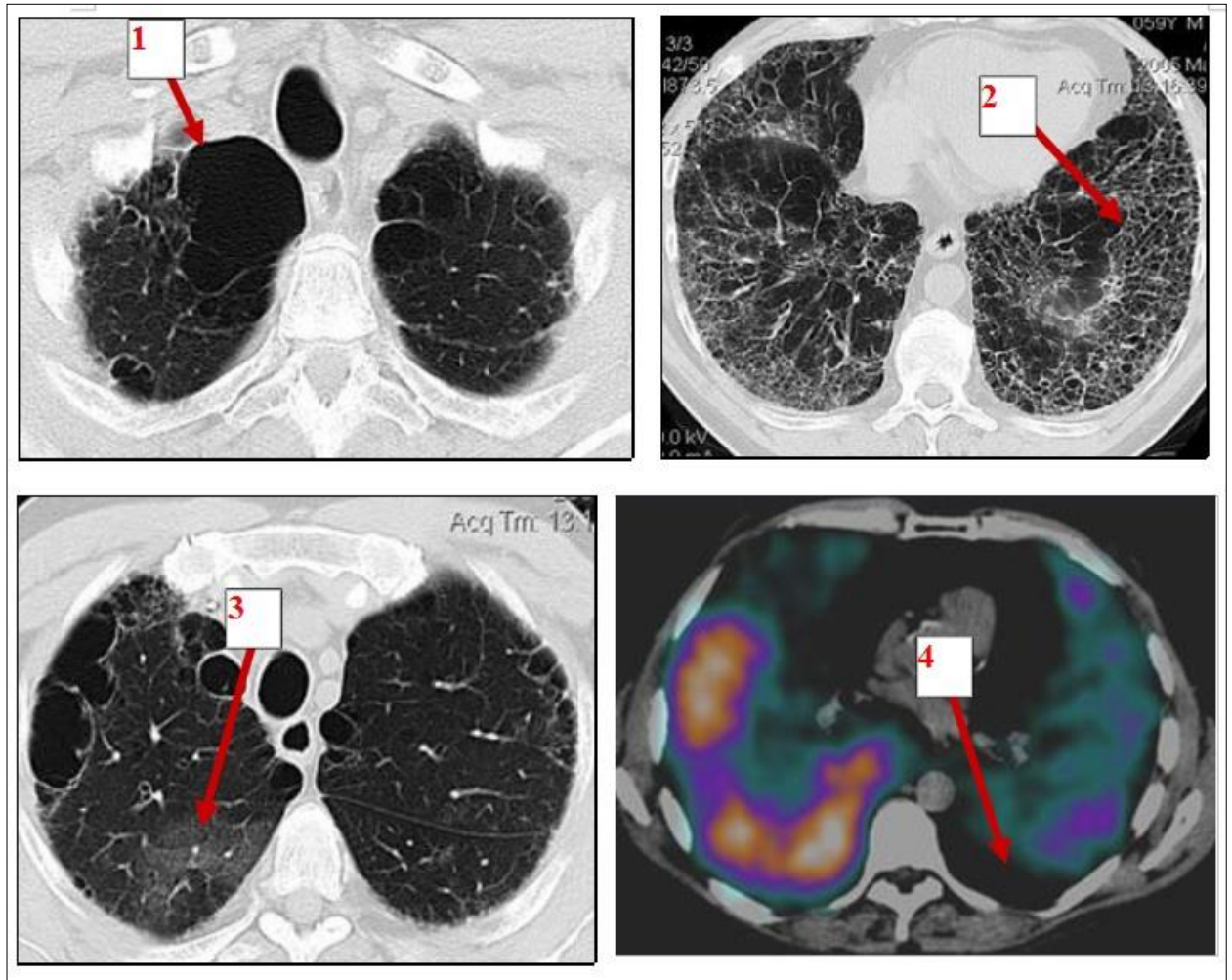


Рисунок 8. – Компьютерные томограммы и ОФЭКТ/КТ больного А., 60 лет. Диагноз: фиброзирующий альвеолит. 1 – крупная булла. 2 – мелкоячеистая кистозная перестройка легочной ткани с фиброзными изменениями по периферии. 3 – участок матового стекла. 4 – редукция микроциркуляции в плащевых отделах легких

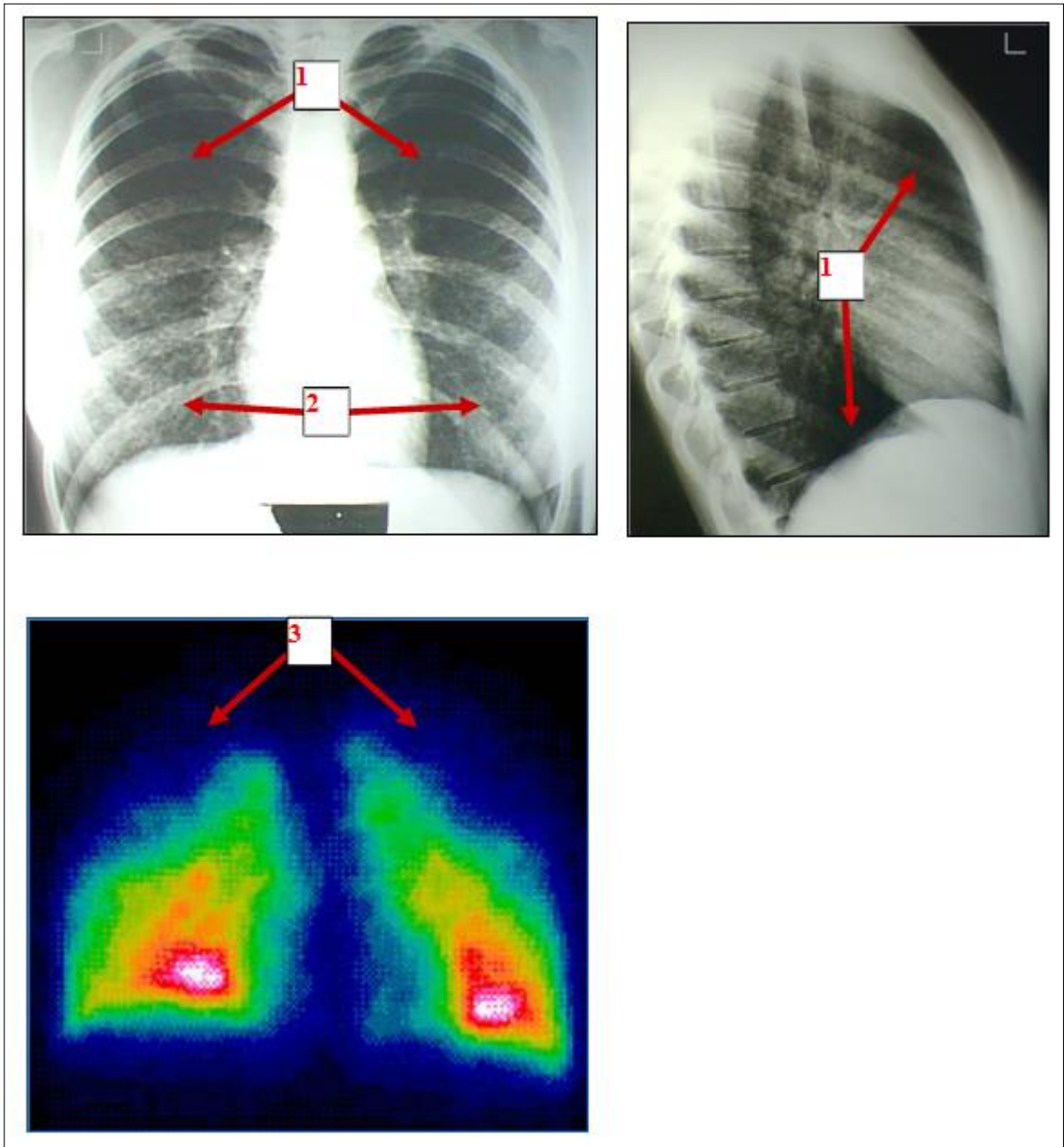


Рисунок 9. – Рентгенограммы и планарная сцинтиграмма больной Д., 17 лет. 1 – повышенная воздушность. 2 – мелко- и среднеячеистая деформация легочного рисунка. 3 – симметричная редукция микроциркуляции с нарастанием изменений каудокраниально («пламя свечи»)

3.2 Ранние проявления гистиоцитоза

Важным аспектом исследования явилось изучение ранних лучевых признаков гистиоцитоза, их изменчивости в динамике течения патологического процесса с оценкой прогностической значимости этих изменений.

К сожалению, выборка оказалась небольшая: 12 больных и всего лишь 15% от общего числа пациентов. Вероятно, это можно объяснить закономерными ошибками в трактовке профилактических флюорографических исследований, неспецифической, стертой клиникой или вообще бессимптомным течением. Не случайно, по данным ряда авторов, первым проявлением у 60-10% был спонтанный пневмоторакс [16, 36]. В нашем исследовании, пневмоторакс, как первый признак гистиоцитоза, встретился у 8 больных (10%). Такой небольшой процент можно объяснить условиями высокоспециализированной пульмонологической клиники, куда больные направляются на углубленную дифференциальную диагностику. Вероятно, в условиях больницы скорой помощи с торакальным хирургическим отделением, этот процент будет выше.

Ранние лучевые признаки заболевания представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, ведущими лучевыми признаками являлись мелкие и средние очаги, расположенные в верхних и средних отделах обоих легких, тонкостенные единичные кисты, снижение микроциркуляции при ее сохранности в базальных сегментах. Лишь у 2 больных мы не выявили кистозную перестройку легочной ткани. У 3 больных при динамическом наблюдении выявлялся симптом трансформации очагов в кисты, и, несмотря на небольшую выборку, у всех у них наблюдалось клинически неблагоприятное течение заболевания. Эффект парадоксальной вентиляции кист не встречался. В данной таблице мы не указали остеосцинтиграфию, как метод, поскольку ни у кого из этих больных изменений в костях не было.

Таблица 5. – Ранние рентгенорадиологические признаки гистиоцитоза

Методы	Лучевые признаки	Число	%
Рентгеновская компьютерная томография (HRCT, CT in/ex test)	Тонкостенные воздухосодержащие кисты в верхних отделах легких с обеих сторон	10	83
	Хаотически расположенные очаги	12	100
	Трансформация очагов в кисты	3	25
	Пневмоторакс	1	8
	Отсутствие изменений в реберно-диафрагмальных синусах	11	92
Перфузионная сцинтиграфия и ОФЭКТ	Редукция кровотока в субплевральных и ядерных отделах с нарастанием изменений каудокардинально («пламя свечи»)	12	100

Больному Т. 14 лет компьютерная томограмма была выполнена по настоянию родителей. Единственной жалобой был сухой кашель в течение нескольких месяцев. На флюорограмме, выполненной в 14 лет, изменений в легких не описывали. Уже ретроспективно, просматривая флюорограмму, можно было заподозрить незначительную деформацию легочного рисунка в верхушках легких, и то под большим знаком вопроса. На КТ в верхних отделах обоих легких выявляются единичные мелкие очаги и отдельно лежащие тонкостенные полости (рисунок 10а) размерами от 0,5 см до 1,2 см. В других отделах изменений не определялось (рисунок 10б). Такая компьютерно-томографическая картина позволяет заподозрить гистиоцитоз легких. После выполнения биопсии диагноз был верифицирован. Больному

было назначено адекватное лечение. В дальнейшем он наблюдался в течение четырех лет и патологический процесс не прогрессировал. По нашему мнению, это можно расценить, как эффективное лечение на ранней стадии.

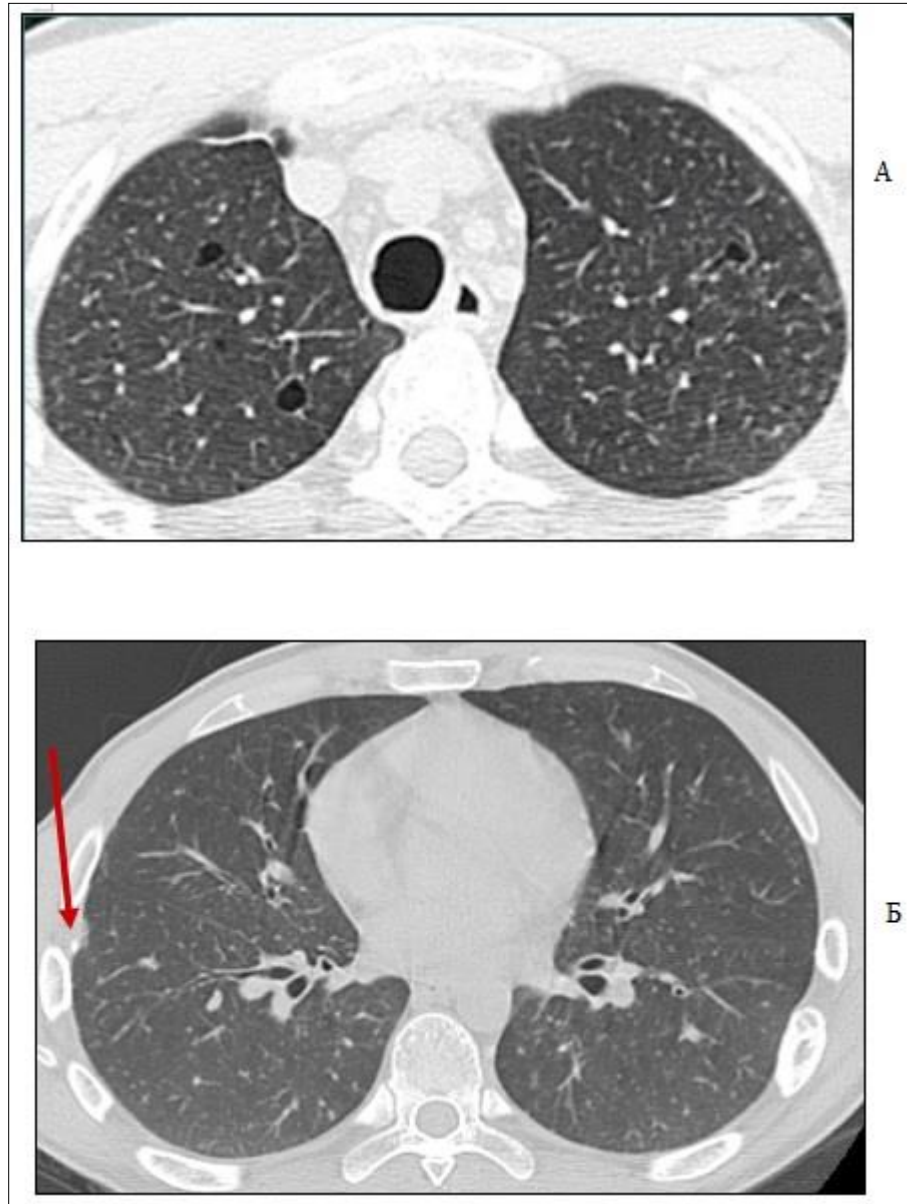


Рис. 10. Компьютерные томограммы больного Т., 14 лет. Ранние проявления гистиоцитоза. Выявляются хаотично расположенные очаги и единичные небольшие тонкостенные воздухосодержащие полости (а). На срезе ниже бифуркации трахеи изменений не выявляется (б), стрелкой указано место биопсии

На рисунке 11 представлены компьютерные томограммы больного И. 21 года. Больной поступил в клинику для дифференциальной диагностики с диагнозом «ДПЛ неясной этиологии». Существенных жалоб не предъявлял. Выявляются множественные мелкие очаги, расположенные хаотично, в отдельных легочных субсегментах. В отдельных очагах наблюдается распад (трансформация очагов в кисты). Проводился дифференциальный диагноз между гистиоцитозом и саркоидозом легких. Симптом трансформации очагов в кисты (рисунок 11в, указано стрелкой), с большей степенью вероятности говорил в пользу гистиоцитоза, тем более что признаков увеличения лимфатических узлов не выявлялось. Диагноз был подтвержден морфологически, после чего назначено патогенетическое лечение.

На следующем примере мы хотели продемонстрировать неблагоприятное течение гистиоцитоза, несмотря на достаточно раннюю его диагностику. Больная Л. 25 лет, поступила в клинику для дифференциальной диагностики. Жалобы на непродуктивный кашель, одышку, преимущественно рестриктивного характера. По данным МСКТ от 29.05.2008 г., определялись единичные тонкостенные кисты и множественные очаги, в некоторых из которых начинался процесс распада (рисунок 12). Гистологически был верифицирован гистиоцитоз X легких. На контрольной МСКТ менее чем через год (30.03.2009 г.) отмечалась отрицательная динамика (рисунок 13) в виде резкого нарастания количества кист, слияния мелких кист в более крупные. Сохранялись очаги в легочной ткани, а на месте тех, где наблюдался распад, образовались тонкостенные кисты. По данным комплексного исследования функции внешнего дыхания, у больной наблюдались выраженные рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

Таким образом, динамика ранних лучевых признаков при гистиоцитозе представляется следующим образом: в начале в легких присутствуют мелкие, хаотично расположенные очаги и единичные, отдельно лежащие, тонкостенные полости, расположенные преимущественно в верхних и

средних отделах легких. На данном этапе патогенетическое лечение является эффективным

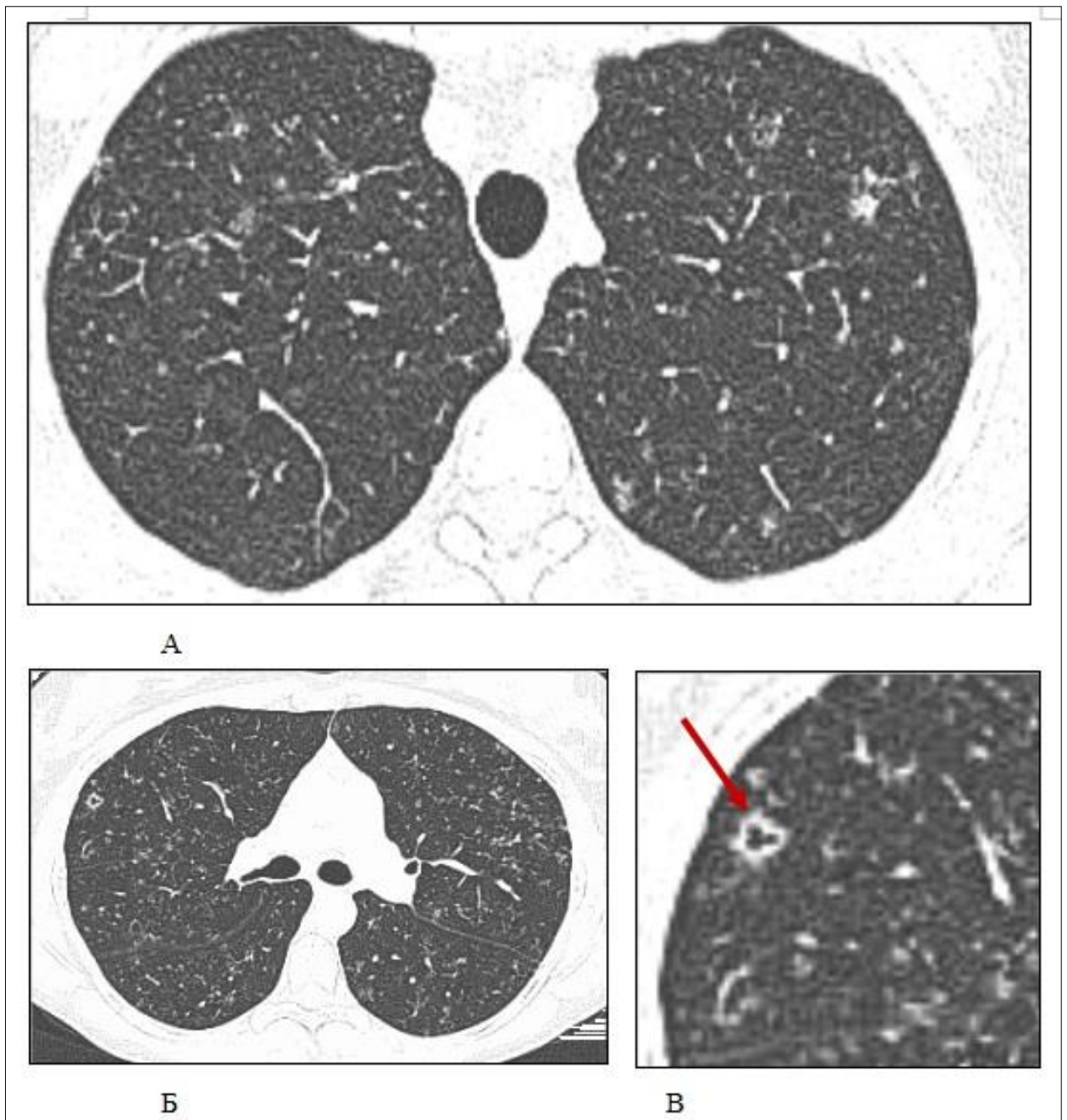


Рис. 11. Компьютерные томограммы больного И., 21 год. Выявляются мелкие очаги, кистозная перестройка достоверно не определяется (а, б). Стрелкой указан симптом трансформации очагов в кисты (в)

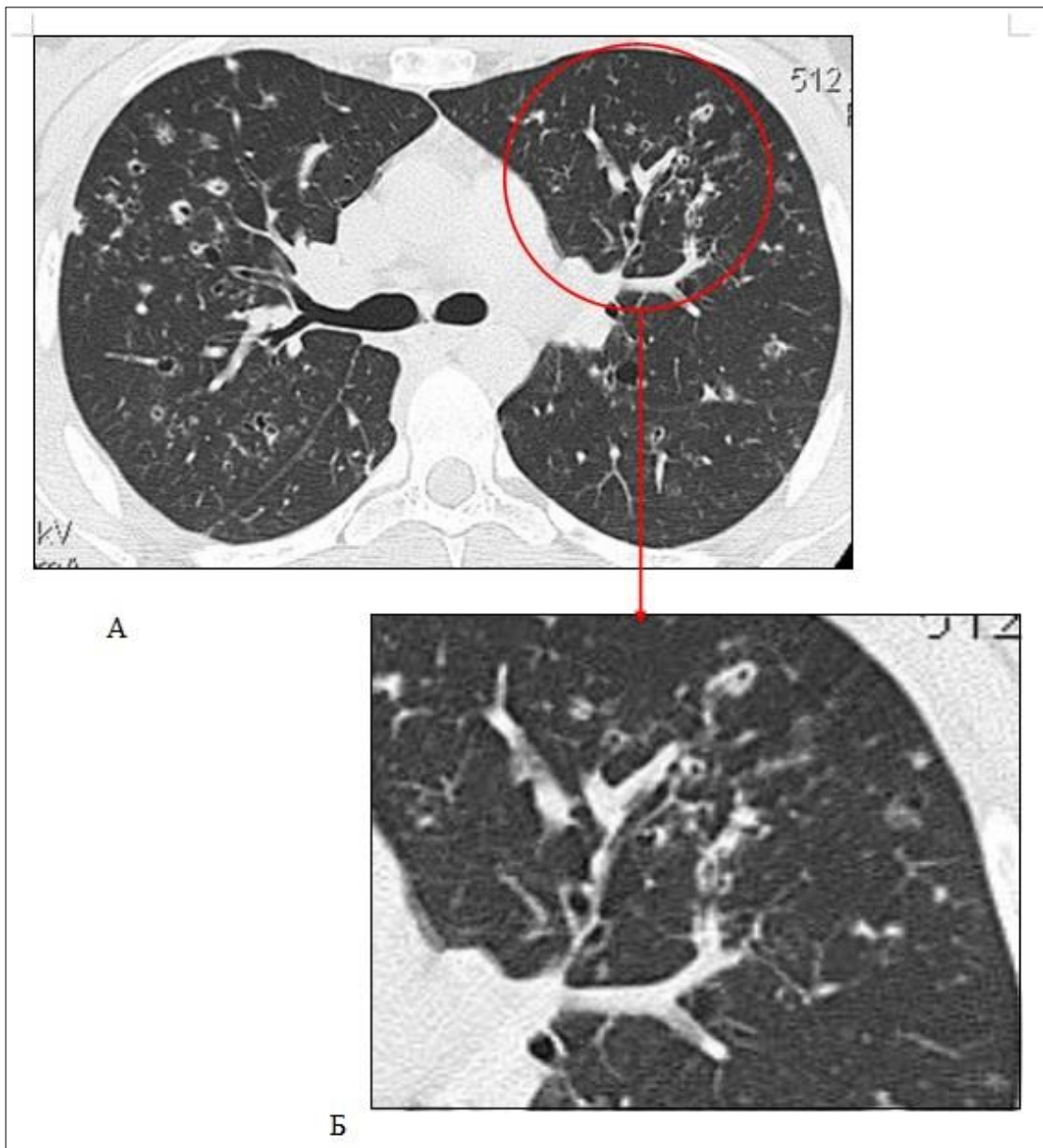


Рисунок 12. – Компьютерные томограммы больной Л., 25 лет.

При исследовании от 29.05.2008 г. у больной выявляются мелкие очаги, хаотично расположенные, единичные тонкостенные воздухосодержащие полости, размерами до 1 см, перибронхиальные и периваскулярные изменения (а). Также выявляется распад в очагах, которые мы обозначили, как симптом трансформации очагов в кисты, это более отчетливо видно на увеличенном фрагменте томограммы (б)

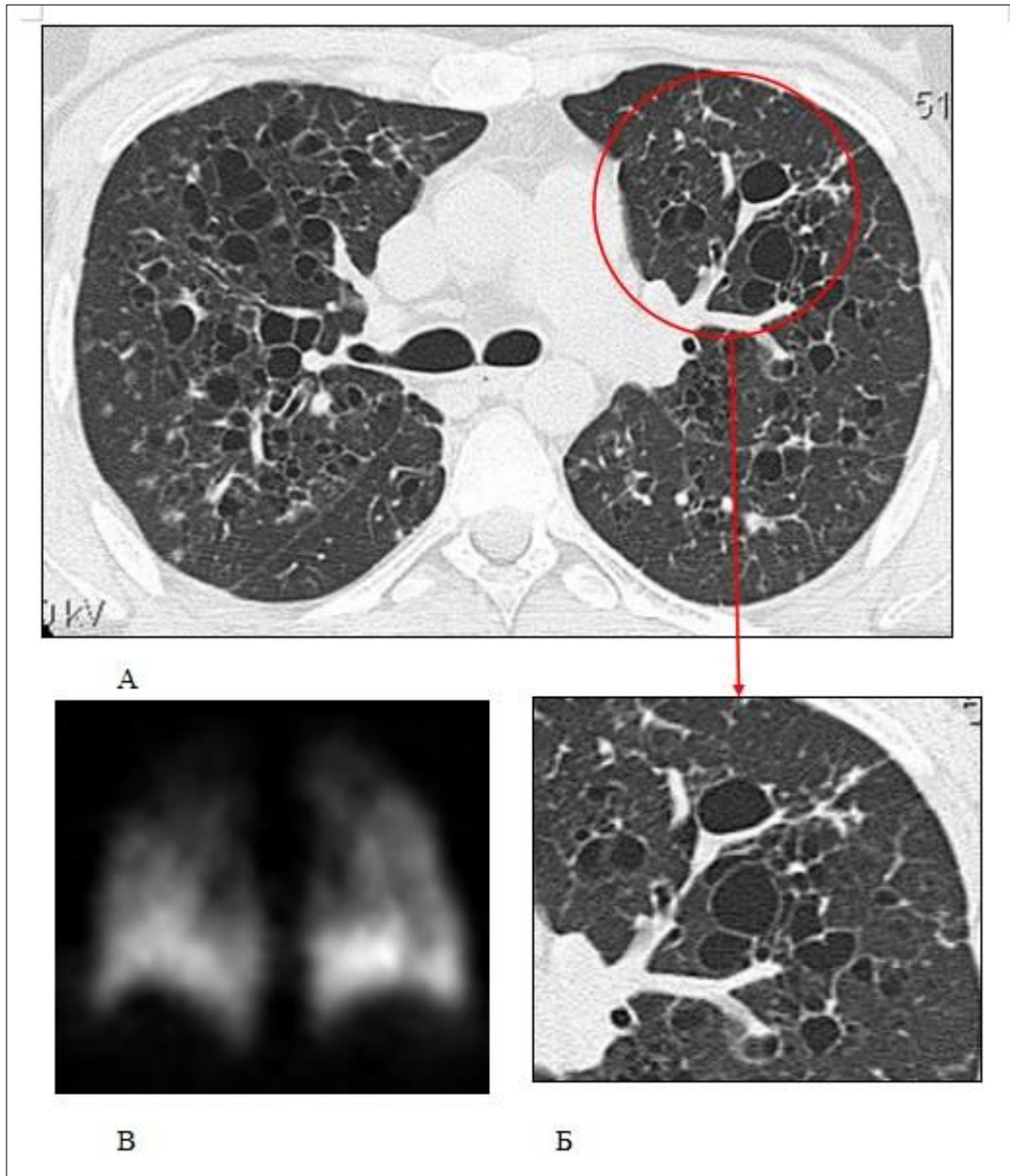


Рисунок 13. – Компьютерные томограммы и скintiграмма больной Л., 25 лет

По данным контрольного исследования от 30.03.2009 г. (через 10 месяцев) определяется выраженная отрицательная динамика в виде резкого нарастания количества кист, слияния мелких кист в более крупные, сохраняются очаги в легочной ткани (а). На месте очагов с распадами (от 29.05.2008 г.) сформировались тонкостенные полости (б). При скintiграфии

выявляется выраженная редукция кровотока в верхних и средних отделах легких с относительным сохранением перфузии в базальных сегментах (в)

В случае прогрессирования морфологических изменений в легочной паренхиме наблюдается слияние мелких кист в более крупные, симптом прогрессирующей трансформации очагов в кисты. Могут развиваться пневмотораксы. Многообразие лучевых симптомов определяется гранулематозным поражением различных структур легочной ткани. Очаги в интерстиции и вторичной легочной дольке, иногда имеющие склонность к распаду. Поражение мелких бронхов и бронхиол, ведущее к нарушению вентиляции, как правило, регионарного, мозаичного характера, по обструктивному или рестриктивному типу. Гистиоцитарная инфильтрация легочных артерий и артериол, а также венул, приводит к двум разнонаправленным процессам: ишемизации соответствующих участков легочной ткани и разрывам артериол, приводящих к геморрагии. Вероятно, ряд очагов, обычно средних размеров, выявляемых по данным высокоразрешающей компьютерной томографии, морфологически может быть обусловлен кровоизлияниями из мелких сосудов.

Характерные изменения также выявляются при перфузионной сцинтиграфии или ОФЭКТ. На ранних стадиях разной степени выраженности редукция кровотока встретилась у всех больных. Отличительной особенностью перфузионных нарушений на ранних стадиях явилась локализация «холодных зон» в верхних и средних субплевральных отделах, с относительной сохранностью микроциркуляции в нижних долях обоих легких. Этот симптом достаточно типичен для гистиоцитоза, и в литературе получил название «пламя свечи».

На рисунке 14 представлено совмещенное ОФЭКТ/КТ исследование больного Х., 32 лет, где отмечается снижение перфузии в плащевых отделах с относительной сохранностью микроциркуляции в базальных сегментах. Эти изменения, по данным радионуклидного исследования практически всегда симметричны.

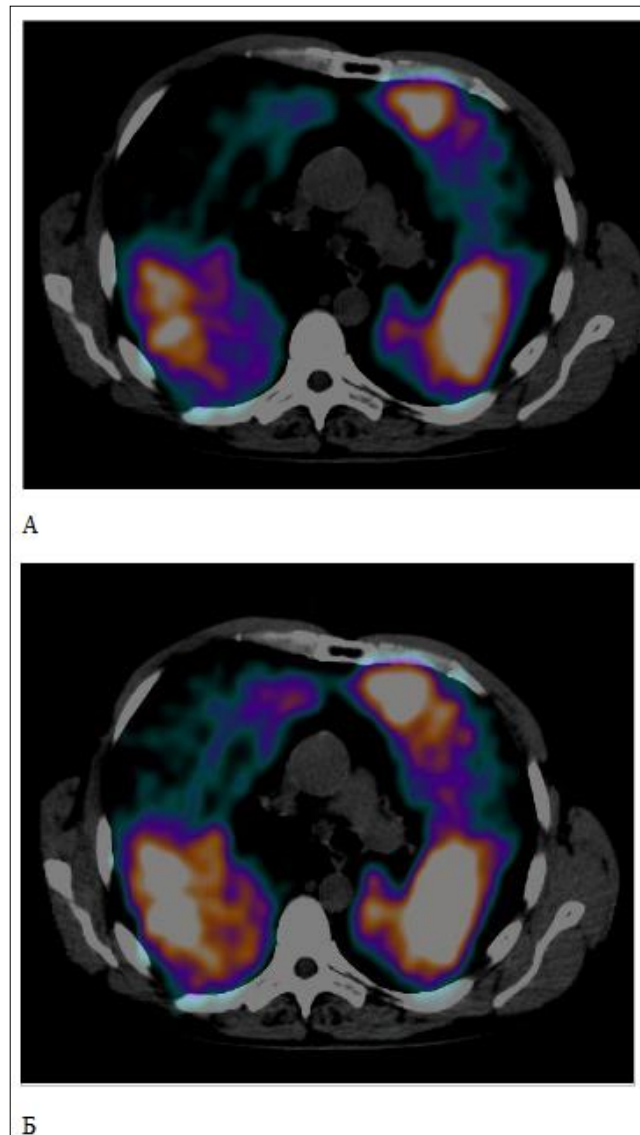


Рисунок 14. – Совмещенная ОФЭКТ/КТ методика больного Х., 32 лет, характеризующая редукцию кровотока в плещевых отделах с относительной сохранностью ее в базальных сегментах

3.3 Изменения при гистиоцитозе на поздних стадиях

Большинство больных 66 (85%) поступили в специализированный стационар на поздних стадиях.

Как правило, клиническая картина была уже выраженной. До окончательной установки диагноза время составляло обычно от 1 до 5 лет.

Это было связано с тем, что их лечили от других заболеваний (буллезная эмфизема, ХОБЛ, туберкулез, саркоидоз и др.), а также длительным этапом морфологической верификации (невозможность выполнить биопсию в отдельных регионах страны, малоинформативные биопсии, неоднозначная трактовка полученных данных).

В этой группе больных мы попытались провести ретроспективный анализ ранее выполненных рентгенологических исследований. По ряду причин это удалось не всегда, лишь в 29% случаев (19 больных) нам удалось проанализировать флюорограммы или рентгенограммы, выполненные ранее, за год и более. В половине из них качество было неудовлетворительным, и, тем не менее, почти всегда можно было «задуматься» о вероятной патологии легких (конечно, уже зная окончательный диагноз). Эти данные нельзя признать удовлетворительными, они заставляют задуматься о достойных требованиях к качеству рентгенографии и флюорографии и к подготовке специалистов, особенно учитывая переход в стране на систему непрерывного медицинского образования.

У данных больных процесс начинает распространяться на базальные отделы, происходит полная потеря структурности легочной ткани с развитием выраженных перфузионных нарушений, прогрессирующим повышением давления в легочной артерии, снижением оксигенации крови. При этом, как осложнение развиваются рецидивирующие пневмотораксы, нарастают фиброзные изменения. Присоединение инфекции у таких пациентов протекало тяжело, с учетом снижения реактивности легких и дыхательной недостаточности, что может приводить к летальному исходу.

В таблице 6 суммированы рентгенорадиологические симптомы гистиоцитоза легких на поздних стадиях.

Таблица 6. – Лучевые признаки на поздних стадиях гистиоцитоза

Методы	Лучевые признаки	Число	%
Рентгеновская компьютерная томография (HRCT, CT in/ex test)	Множественные разнокалиберные воздушные кисты	66	100
	Хаотически расположенные очаги	26	39
	Трансформация очагов в кисты	2	3
	Пневмоторакс	5	8
	Пневмофиброз (локальный или диффузный)	35	53
	Парадоксальная вентиляция участков кистозно-буллезной перестройки легочной ткани	28	42
	Изменения в ребернодиафрагмальных синусах	66	100
Перфузионная сцинтиграфия и ОФЭКТ	Редукция кровотока в субплевральных и ядерных отделах с нарастанием изменений каудокраниально («пламя свечи»)	66	100
	Асимметрия кровотока	48	73

Приведенные данные таблицы 6 показывают, что у всех больных наблюдалось кистозная перестройка легочной ткани с редукцией микроциркуляции в соответствующих зонах. Разной степени выраженности изменения в базальных отделах легких также наблюдались у всех больных.

Лишь у 26 пациентов (39%) удалось достоверно выявить очаги. Мы объясняем это тем, что их просто было сложно распознать на фоне выраженных кистозно-фиброзных изменений в легочной ткани. В нашем исследовании пневмоторакс встречался не часто (8%), хотя анамнестически рецидивирующие пневмотораксы наблюдались почти у половины больных.

Это в целом соответствует литературным данным, которые свидетельствуют о том, что первые клинические симптомы заболевания возникают тогда, когда в легких уже имеются выраженные морфологические изменения и в 15-30% случаев первым клиническим проявлением гистиоцитоза легких является спонтанный пневмоторакс [16, 26].

В качестве примера приводим наблюдение за больной Т. 1979 года рождения, которая много лет наблюдалась в различных медицинских учреждениях с неверифицированным диагнозом.

Пациентка считает себя больной с ноября 2008 года, когда впервые на флюорографии выявляли изменения. До 2008 года (с ее слов) на ежегодных флюорограммах без патологии. В июне 2009 года – спонтанный правосторонний пневмоторакс, был поставлен диагноз «буллезная эмфизема». 16.07.2009 г. выполнена плеврэктомия, резекция S3 правого легкого, прошивание, легирование булл. По результатам биопсии легочной ткани выявлена буллезная перестройка легких с картиной текущего хронического воспаления. Данных за саркоидоз, туберкулез и онкопатологию не получено.

По данным МСКТ от 10.08.2009 г., заподозрено интерстициальное заболевание легких (рисунок 15). Было назначено неадекватное противовоспалительное лечение.

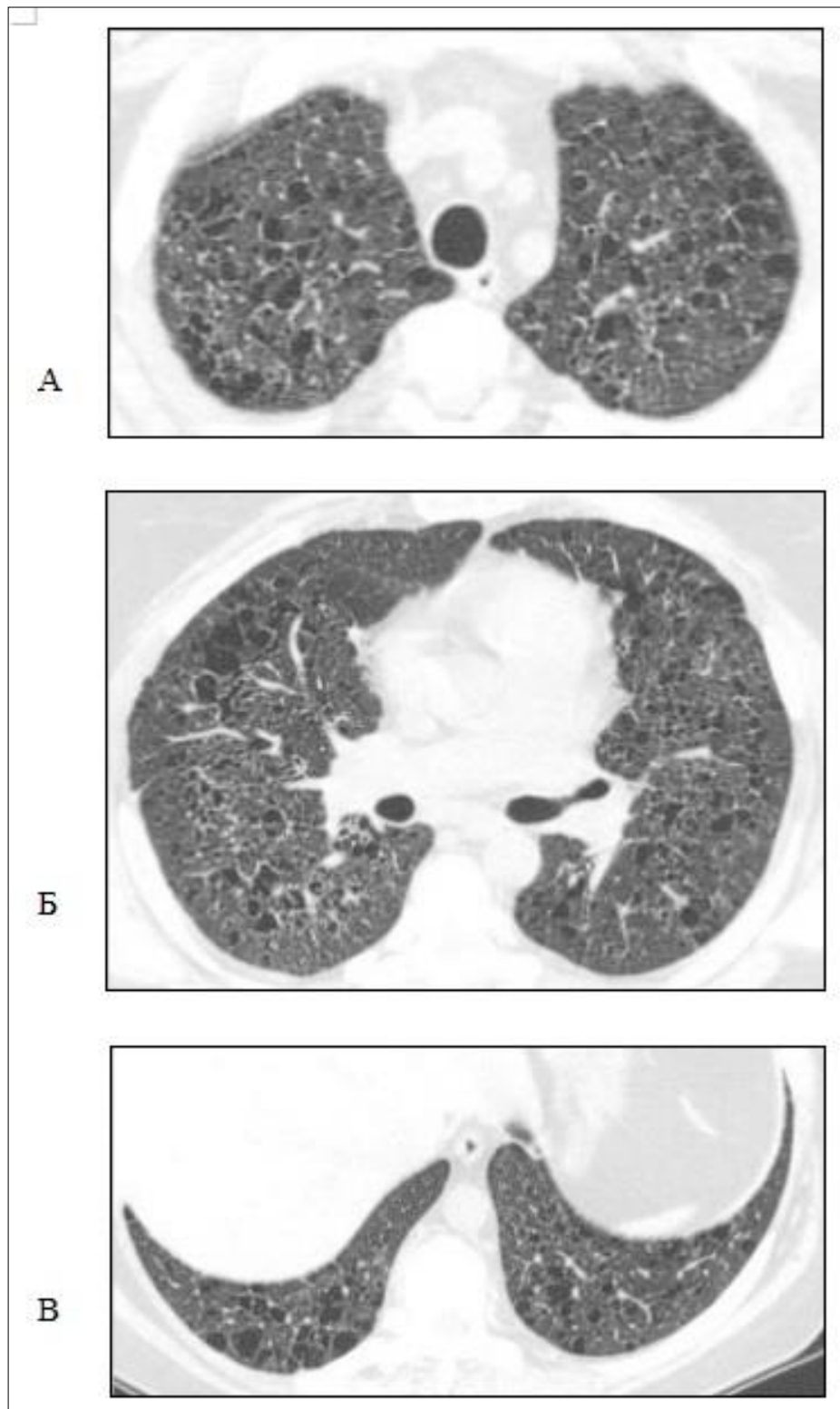


Рисунок 15. – Компьютерные томограммы больной Т., 1979 года рождения от 10.08.2009 г. Определяются множественные тонкостенные воздухосодержащие полости, местами с тенденцией к слиянию, а также отдельные мелкие очаги (а, б), отмечается поражение базальных отделов – реберно-диафрагмальных синусов (в).

В Университет на специализированное отделение больная поступила только в 2013 году. По данным МСКТ от 22.05.2013 г., отмечается отрицательная динамика: нарастание кистозных изменений в легких, слева ограниченный пневмоторакс (рисунок 16).

В 2013 году в торакальном отделении ПСПБГМУ им. И. П. Павлова выполнена костальная плеврэктомия слева и одновременно биопсия легкого. По данным гистологического исследования материала, выявлены структурные и иммунофенотипические признаки гистиоцитоза из клеток Лангерганса, верифицирован диагноз гистиоцитоз Х легких. При статической полипозиционной сцинтиграфии костей скелета очаги патологической фиксации РФП не выявлены. По данным комплексного исследования функции внешнего дыхания выявлялось легкое снижение жизненной емкости легких, весьма значительные нарушения проходимости дыхательных путей.

В 2014 году больная экстренно госпитализирована с жалобами на нарастание одышки, боли в грудной клетке. По данным МСКТ выявлен пневмоторакс (рисунок 17). Было проведено дообследование. По данным ОФЭКТ легких определяются значительные локальные нарушения микроциркуляции. В правом легком кровоток практически полностью отсутствует в проекции S2, S6, S9, S10. В левом легком кровоток отсутствует в проекции S6, S8, язычковых сегментах. По данным ЭХО-КГ отмечалась отрицательная динамика со стороны правых отделов, увеличились размеры правых отделов сердца, возросло расчетное систолическое давление в легочной артерии до 54 мм рт. ст.

Несмотря на интенсивное комплексное лечение, в том числе химиопрепаратами (вепезид), больная умерла от нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

Это наблюдение свидетельствует, что при выявлении у больных гистиоцитозом выраженных морфологических изменений в легочной паренхиме, даже адекватно подобранная терапия может быть неэффективна, а прогноз – неблагоприятным. Неудовлетворительной является и

дифференциальная диагностика, в том числе лучевая. Изменения, выявленные в 2008 году на флюорографии, пневмоторакс в 2009 году, трактовались как буллезная эмфизема. Хотя ретроспективные данные компьютерной томографии от 10.08.2009 года (рисунок 15) почти однозначно требуют проведения дифференциальной диагностики между гистиоцитозом и лимфангиолейомиоматозом. Морфологическая трактовка данных биопсии легких от 2009 года также неудовлетворительна («буллезная перестройка легких с картиной текущего хронического воспаления, данных за саркоидоз, туберкулез и онкопатологию не получено»). Получается, что в течение почти пяти лет больной не был установлен диагноз гистиоцитоза, и не было назначено патогенетическое лечение.

Обобщая данный раздел, можно констатировать, что такой круг проходит большинство больных, как было указано ранее, в нашем исследовании их количество составило 85%. В тоже время, не все так сложно. Рентгенологически выявляемые кистозная перестройка паренхимы легких и очаги в ней всегда должны настораживать специалистов, думать о гистиоцитозе и направлять пациентов для дифференциальной диагностики и адекватного лечения в специализированные пульмонологические центры.

Если при первичном лучевом исследовании больных с гистиоцитозом в легких определяются множественные воздухосодержащие кисты, визуальное исчезновение очаговости на фоне дезорганизованной ткани, пневмофиброз, а также переход процесса на базальные отделы легких с поражением реберно-диафрагмальных синусов (по данным КТ и ОФЭКТ), патологический процесс следует признать далеко зашедшим. На рисунке 18 представлено совмещенное ОФЭКТ/КТ исследование, на котором продемонстрировано прогрессирующая редукция микроциркуляции в легких с переходом на базальные отделы, преимущественно справа. По сути, функционально значимой с точки зрения оксигенации крови остается только нижняя доля левого легкого.

У таких больных присутствует большой риск прогрессирования процесса и развития осложнений (пневмоторакс, присоединение инфекций). Прогноз для таких пациентов неблагоприятный.

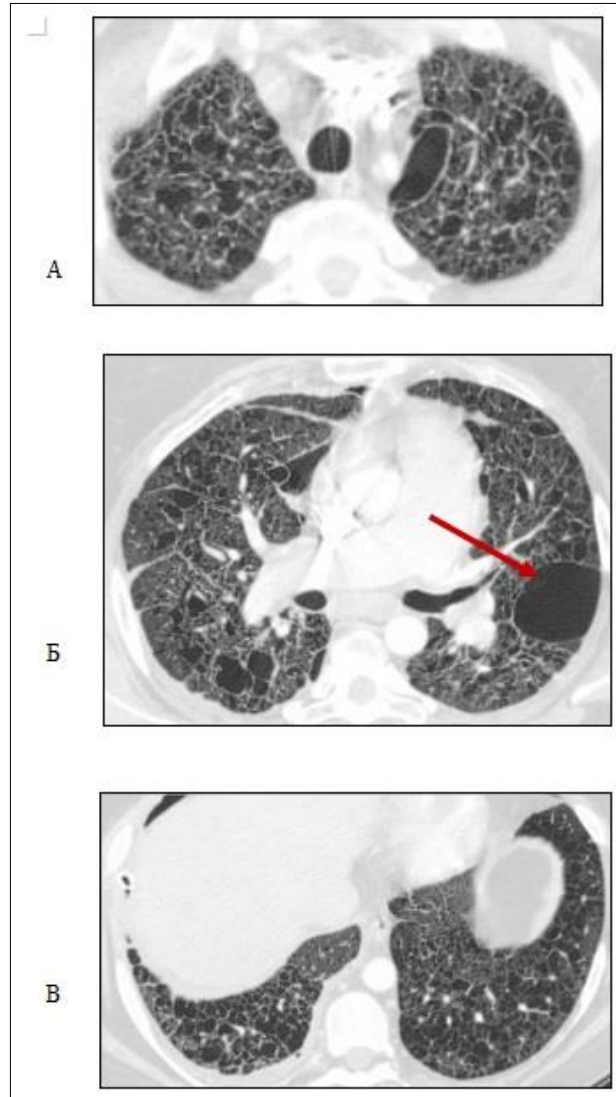


Рисунок 16. – Серия компьютерных томограмм больной Т., 1979 года рождения от 22.05.2013 г. Отрицательная КТ-динамика в виде увеличения количества и размеров воздухосодержащих полостей в легких. Фиброзные изменения, выраженные изменения в базальных отделах (реберно-диафрагмальных синусах). Ограниченный пневмоторакс слева (указан стрелкой)

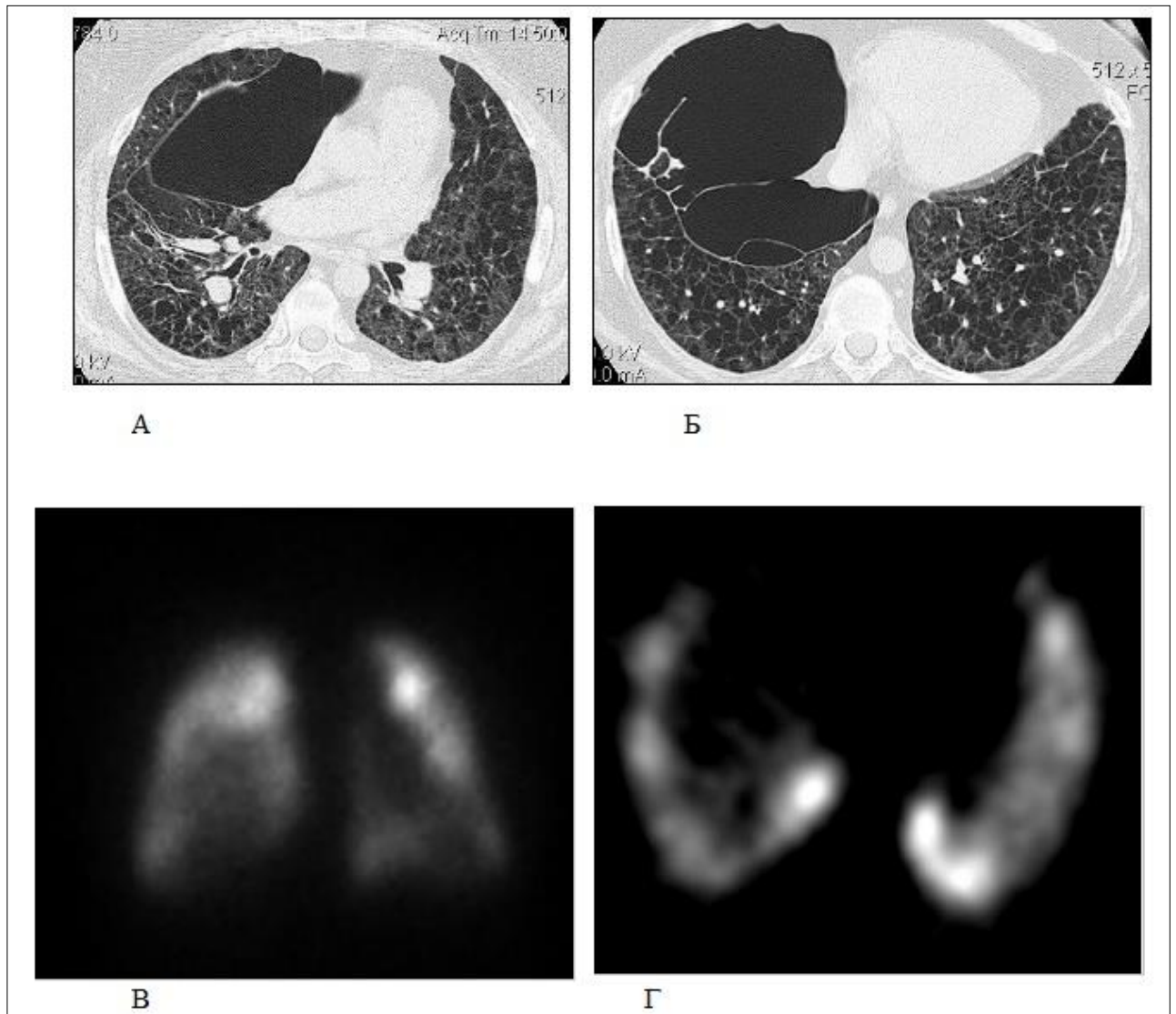


Рисунок 17. – Компьютерные томограммы и сцинтиграммы больной Т., 1979 года рождения. Пневмоторакс при гистиоцитозе на поздней стадии. Определяется субтотальная дезорганизация легочной паренхимы, фиброзные изменения, как последствия ранее перенесенных пневмотораксов (а, б). На объемной реконструкции (в) и аксиальной срезе на уровне базальных отделов (г) ОФЭКТ определяется редукция кровотока в базальных отделах, больше справа

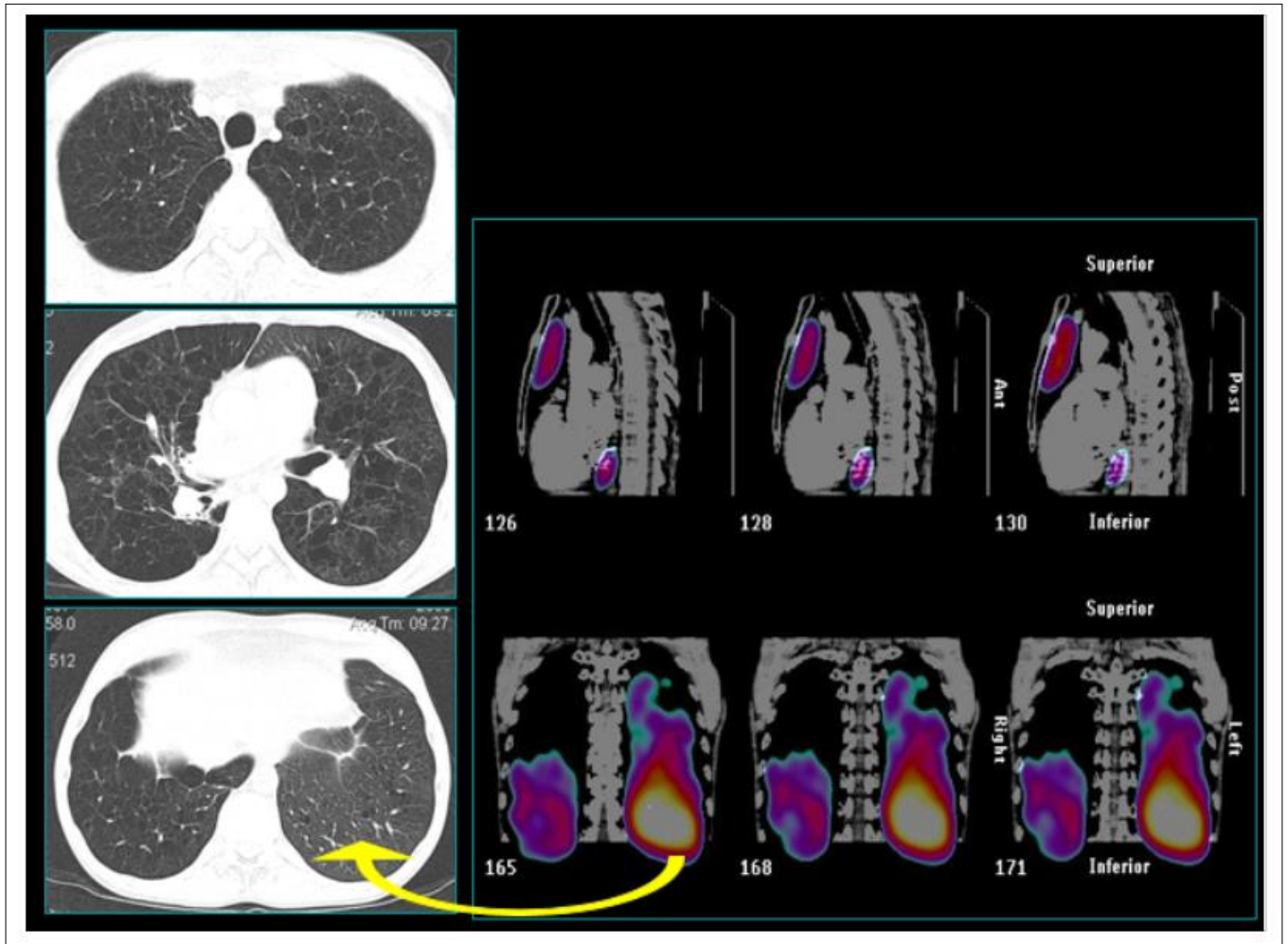


Рисунок 18. – Больной Т. 35 лет. Совмещенное ОФЭКТ/КТ исследование. Морфологически наиболее сохранный (по данным КТ) нижняя доля левого легкого функционально также наиболее активна по данным ОФЭКТ (указано стрелкой)

ГЛАВА 4. ЛУЧЕВОЙ МОНИТОРИНГ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И В КОНТРОЛЕ НАД ДИНАМИКОЙ ПРОЦЕССА

4.1 Относительно стабильное течение процесса

Говорить о стабильном течении гистиоцитоза можно лишь при условии своевременного и адекватного патогенетического лечения. Мы выделили группу из 33 (42%) больных, у которых в течение более трех лет после гистологической верификации гистиоцитоза патологический процесс не прогрессировал. Эти больные были, как правило, на ранних стадиях, хотя у некоторых наблюдалась выраженная кистозная перестройка легочной ткани, но процесс удалось стабилизировать и прогрессирования кистозно-буллезных изменений не наблюдалось. В таблице 7 представлены лучевые признаки, встретившиеся в данной группе больных.

Таблица 7. – Лучевая семиотика стабильного течения гистиоцитоза.

Методы	Лучевые признаки стабильного течения процесса	Число	%
Рентгеновская компьютерная томография (HRCT, CT in/ex test)	Кистозные полости, достоверно не увеличивающиеся в размерах	33	100
	Очаги	24	73
	Пневмофиброз разной степени выраженности	12	36
	Регионарная негетерогенность вентиляции при тесте на вдохе и выдохе	30	91
	Пневмоторакс	5	15

Продолжение таблицы 7

Перфузионная сцинтиграфия ОФЭКТ легких	Редукция кровотока в верхних и средних отделах	33	100
	Отсутствие прогрессирования микроциркуляторных дисфункций	27	82

На основании данных таблицы 7 можно заключить что, кистозная перестройка легочной ткани наблюдалась у всех больных, но полости долгое время не увеличивались в размерах. Достоверно судить о наличии очагов можно было у 24 больных (73%). Почти всегда удавалось отметить негетогенность вентиляции.

На рисунке 19 представлены КТ больного Ф. 1973 года рождения, со стабильным течением гистиоцитоза. Он находился под наблюдением с 2012 по 2015 годы. Изменения в легочной ткани в виде очаговости и начальных проявлений кистозной трансформации за 4 года на фоне проводимого лечения не прогрессировали. Этот пример убедительно показывает, что на ранних стадиях развития гистиоцитоза патогенетическое лечение является наиболее эффективным.

В нашем исследовании у всех больных выявлялась редукция кровотока в плащевых отделах верхних и средних зон легких по данным перфузионной сцинтиграфии и ОФЭКТ. Следует отметить, что у большинства больных (82%) при стабильном течении отсутствовало прогрессирование микроциркуляторных расстройств. На рисунке 20 приведены компьютерные томограммы и сцинтиграммы больной Л. 1983 года рождения в 2011 и в 2013 годах. На КТ выявляются характерные для гистиоцитоза изменения без признаков прогрессирования процесса. Показательным является сцинтиграфический контроль без признаков нарастания дисфункции микроциркуляции. С этой точки зрения сцинтиграфическое исследование легких при

гистиоцитозе следует признать адекватным тестом контроля над динамикой процесса и эффективностью проводимой терапии.

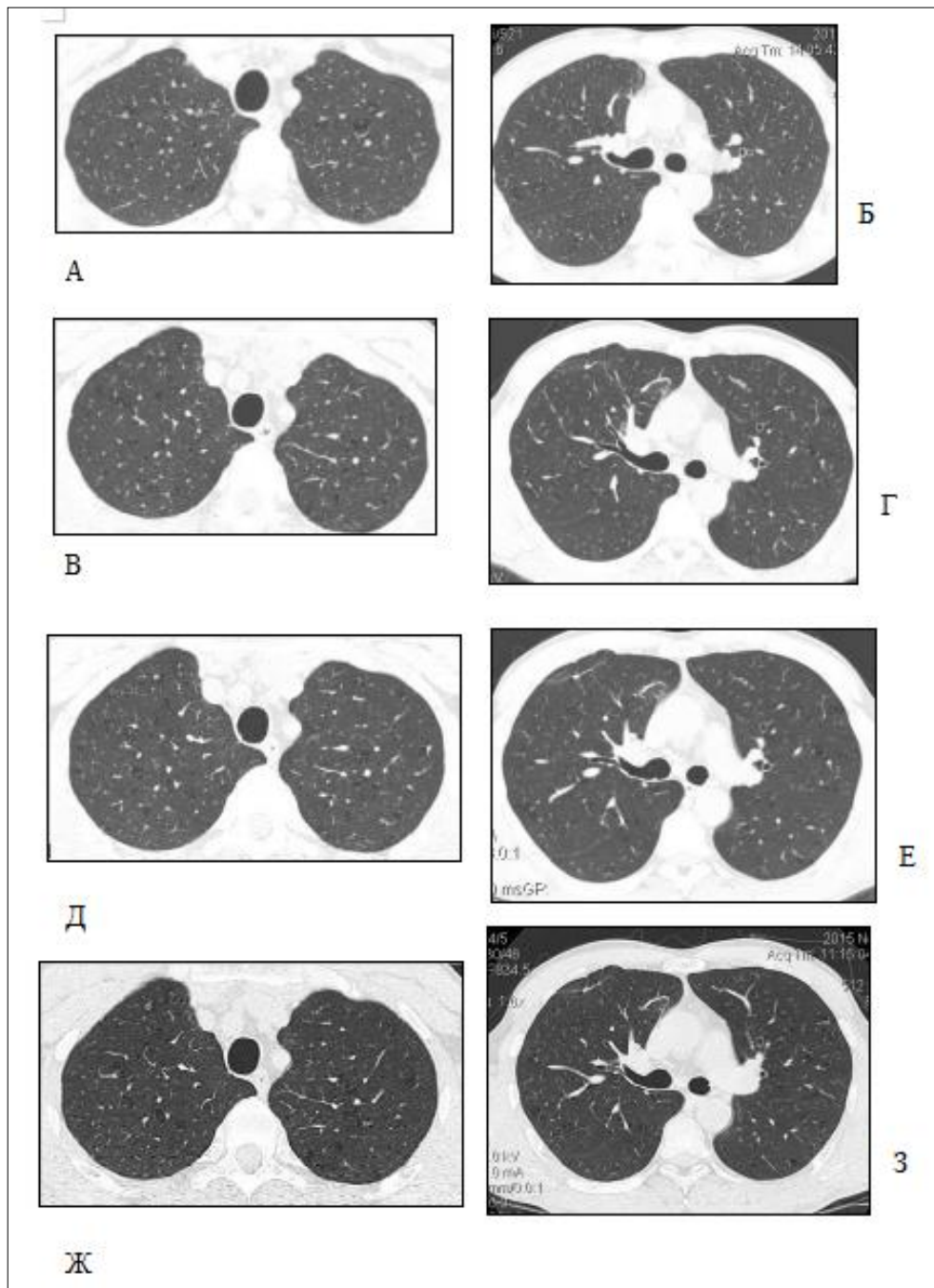


Рисунок 19. – Компьютерные томограммы больного Ф. 1973 года рождения в 2012 (а, б), в 2013 (в, г), в 2014 (д, е) и в 2015 (ж, з) годах. Начальные проявления гистиоцитоза без признаков прогрессирования патологического процесса за 4 года

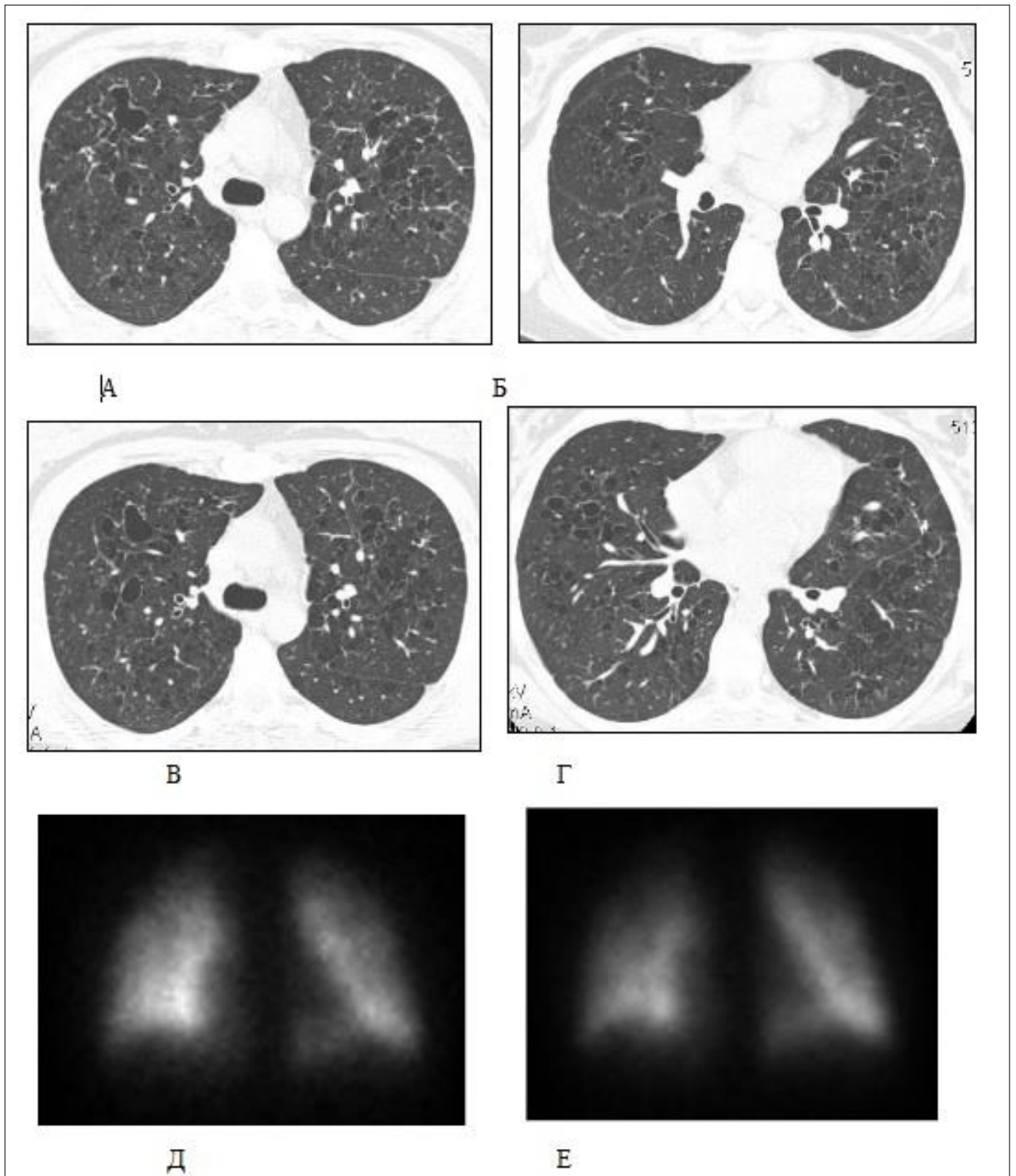


Рисунок 20. – Больная Л., 1983 года рождения. Компьютерные томограммы в 2011 (а, б) и в 2013 (в, г) годах и сцинтиграммы в 2011 (д) и в 2013 (е) годах. Стабильное течение гистиоцитоза, отсутствие прогрессирующей трансформации легочной ткани и микроциркуляторных дисфункций

В ряде случаев стабилизировать процесс удавалось и на поздних стадиях. На рисунке 21 представлены результаты лучевого мониторинга за больным С. 1983 года рождения за период с 2011 по 2013 годы. Несмотря на выраженную кистозную трансформацию легочной ткани, дальнейшей отрицательной динамики на фоне проводимого лечения не наблюдалось.

Пневмоторакс встретился у 5 (15%) больных, причем, он существенно ухудшал прогноз заболевания. Это можно проиллюстрировать наблюдением за больным Б. 1979 года рождения, находившимся под динамическим контролем в период с 2012 по 2015 годы. На рисунке 22 представлены компьютерные томограммы, отображающие относительно стабильное течение патологического процесса, хотя некоторую тенденцию к увеличению количества и размеров кистозных полостей можно отметить. Такая картина сохранялась до 2015 года. В 2015 (17.08.2015) году больной поступил в клинику в экстренном порядке в связи с развившимся правосторонним пневмотораксом в состоянии средней тяжести (рисунок 23). На компьютерных томограммах выявляется свободный воздух в правой плевральной полости. Правое легкое частично коллабировано. Отмечается смещение средостения в левую сторону, что свидетельствует о напряженном характере пневмоторакса. Пневмоторакс следует признать очень серьезным осложнением при гистиоцитозе, в сущности, он свидетельствует о начале течения патологического процесса по неблагоприятному типу. Практически у всех больных, у которых развивался пневмоторакс, процесс в дальнейшем развивался по неблагоприятному сценарию.

Стабильное течение обеспечивается совершенствованием тактики медикаментозного лечения, появлением новых препаратов. Недостаточно высокий процент пациентов со стабильным течением обусловлен, в том числе и тем, что в исследование были включены больные с 1999 по 2005 (ретроспективный анализ) и с 2005 по 2017 г. Собственно за эти годы и происходило совершенствование терапевтических методик лечения гистиоцитоза.

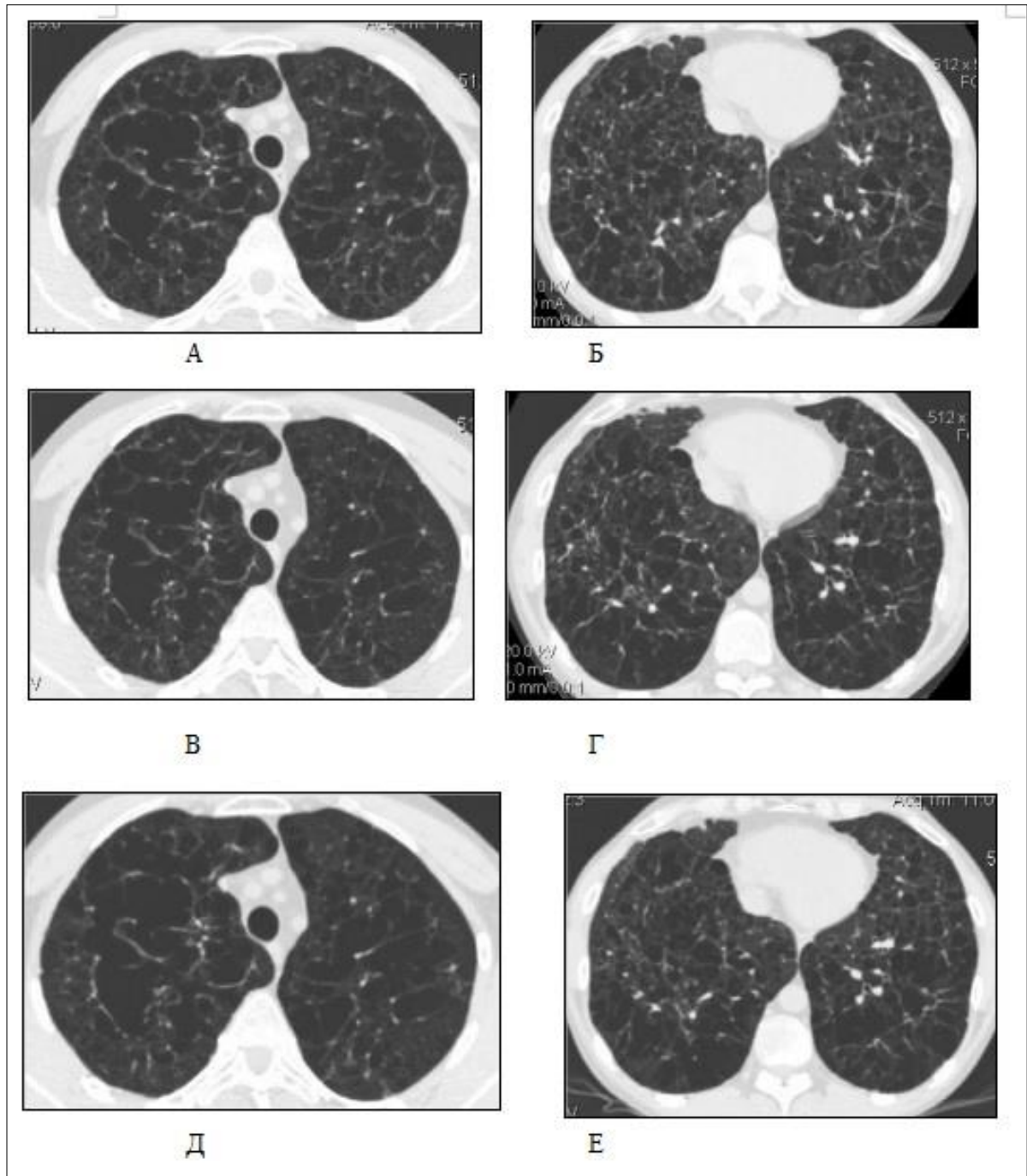


Рисунок 21. – Больной С., 1983 года рождения. Компьютерные томограммы в 2011 (а, б), в 2012 (в, г) и в 2013 (д, е) годах. Выявляется выраженная кистозная перестройка легочной ткани захватывающая, в том числе и базальные отделы легких. Вместе с тем, дальнейшего прогрессирования процесса не наблюдается

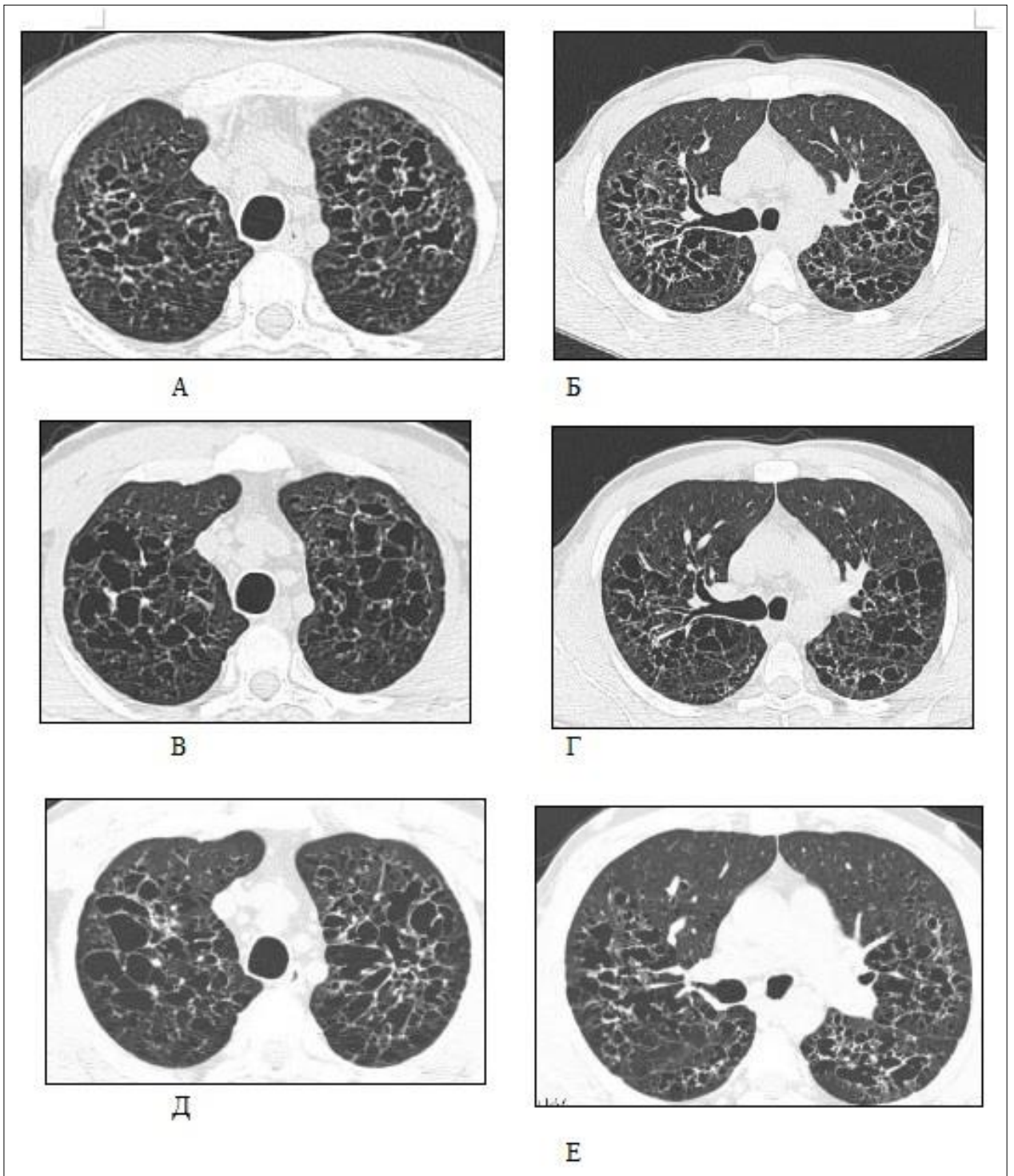


Рисунок 22. – Компьютерные томограммы больного Б., 1979 года рождения в 2012 (а, б), в 2013 (в, г) и в 2014 годах (д, е). Отмечается выраженная кистозная перестройка легочной ткани, пневмофиброз, отдельные мелкие очаги. Существенной динамики за этот временной промежуток на фоне проводимого лечения не определяется

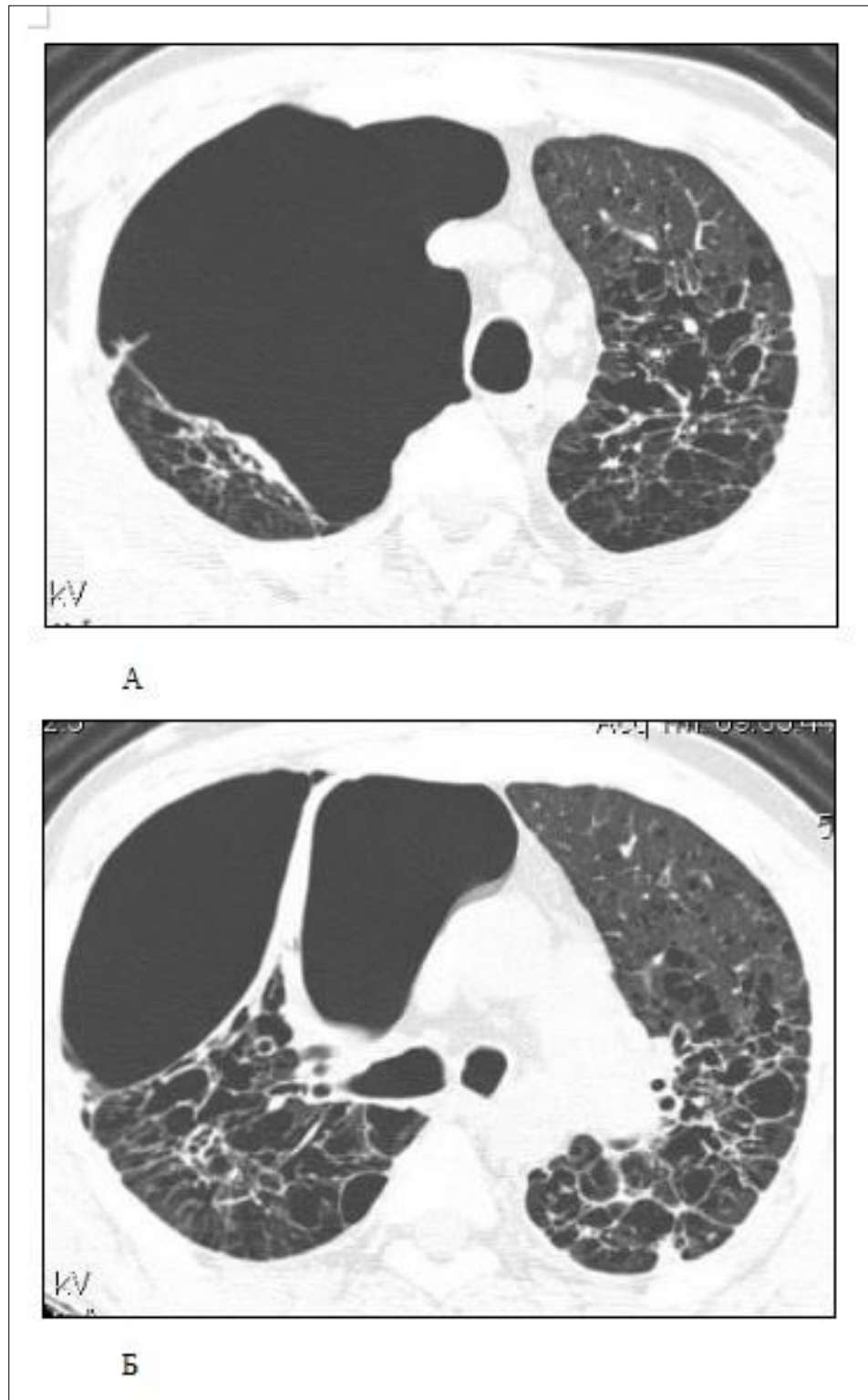


Рисунок 23. – Компьютерные томограммы больного Б., 36 лет, от 17.08.2015 г. Определяется свободный газ в правой плевральной полости, правое легкое частично коллабировано, средостенье смещено в здоровую сторону

4.2 Неблагоприятное течение гистиоцитоза, развитие осложнений и присоединение коморбидной патологии

Неблагоприятное течение гистиоцитоза заключалось в прогрессирующей кистозно-фиброзной перестройке легочной ткани, как правило, в течение одного года и встретилось у 45 больных (58%). Оно характеризовалось развитием осложнений и присоединением коморбидной патологии. Большинство этих больных составили пациенты на поздних стадиях патологического процесса. Но это не было абсолютной закономерностью. В эту группу попал ряд пациентов, у которых изменения были выявлены на ранних стадиях. Пример такого агрессивного течения нами был представлен в главе 3, раздел 3.2, рисунок 13.

В тоже время нам встретились больные, с достаточно выраженной кистозной трансформацией легочной ткани, у которых на фоне патогенетического лечения процесс как бы «замирал» и отчетливого нарастания количества полостей в легких не наблюдалось. Такой пример представлен в главе 4, раздел 4.1, рисунок 21.

В таблице 8 представлены встретившиеся у данной группы больных нарушения в легочной ткани, осложнения и коморбидные процессы. Следует отметить, что при компьютерной томографии у всех больных выявлялась типичная картина в виде кистозной трансформации легочной ткани, в ряде случаев, очаговости.

Как видно из таблицы 8, в данной группе больных начинала развиваться легочная гипертензия, рентгенологически проявляющаяся расширением ствола и ветвей легочной артерии, а по данным эхокардиографии, повышением давления, которое составило от 35 до 68 мм рт. ст. Фиброзные изменения встретились у 31% больных. Они были разного характера, интерстициальный фиброз вокруг кистозных полостей встречался редко, обычно у лиц с рестриктивным типом нарушения легочной

вентиляции по данным комплексного исследования функции внешнего дыхания.

Таблица 8. – Развитие осложнений и коморбидной патологии

Методы	Осложнения и коморбидные процессы	Число	%
Рентгеновская компьютерная томография (HRCT, CT in/ex test)	Легочная гипертензия (расширение легочной артерии)	19	42
	Неспецифическое воспаление	8	18
	Туберкулез	1	2
	Пневмоторакс	6	11
	Микоз (мицетома в гистиоцитозной кисте)	1	2
	Фиброзные изменения	14	31
	Тракционные бронхоэктазы	5	11
	Регионарная негетомогенность вентиляции при тесте на вдохе и выдохе	45	100
	Парадоксальное вздутие кистозных полостей на выдохе	28	62
Перфузионная сцинтиграфия ОФЭКТ легких	Редукция кровотока в субплевральных и ядерных отделах	45	100
	Редукция перфузии в базальных отделах	5	11

Комплексное исследование функции внешнего дыхания	Преимущественно обструктивный тип нарушения легочной вентиляции	18	40
	Преимущественно рестриктивный тип нарушения легочной вентиляции	7	16
	Отсутствие интегральных нарушений легочной вентиляции	20	44
Остеосцинтиграфия	Поражение костей скелета («горячие очаги»)	5	11

Чаще встречались участки локального пневмофиброза, расположенные субплеврально, вероятно обусловленные рецидивирующими пневмотораксами, последствиями оперативных вмешательств с костальной плеврэктомией, а также перенесенными воспалительными процессами. Непосредственно при исследовании больных пневмоторакс встретился только у 6 больных, хотя анамнестически пневмотораксы отмечались почти в половине случаев. Одним из механизмов развития пневмотораксов у данных пациентов являлось парадоксальное вздутие субплевральной расположенных кистозных полостей на выдохе. Оно встретилось в 62%.

Иногда при разрыве обоих листков плевры, помимо пневмоторакса, наблюдается пневмомедиастинум и подкожная эмфизема (рисунок 24).

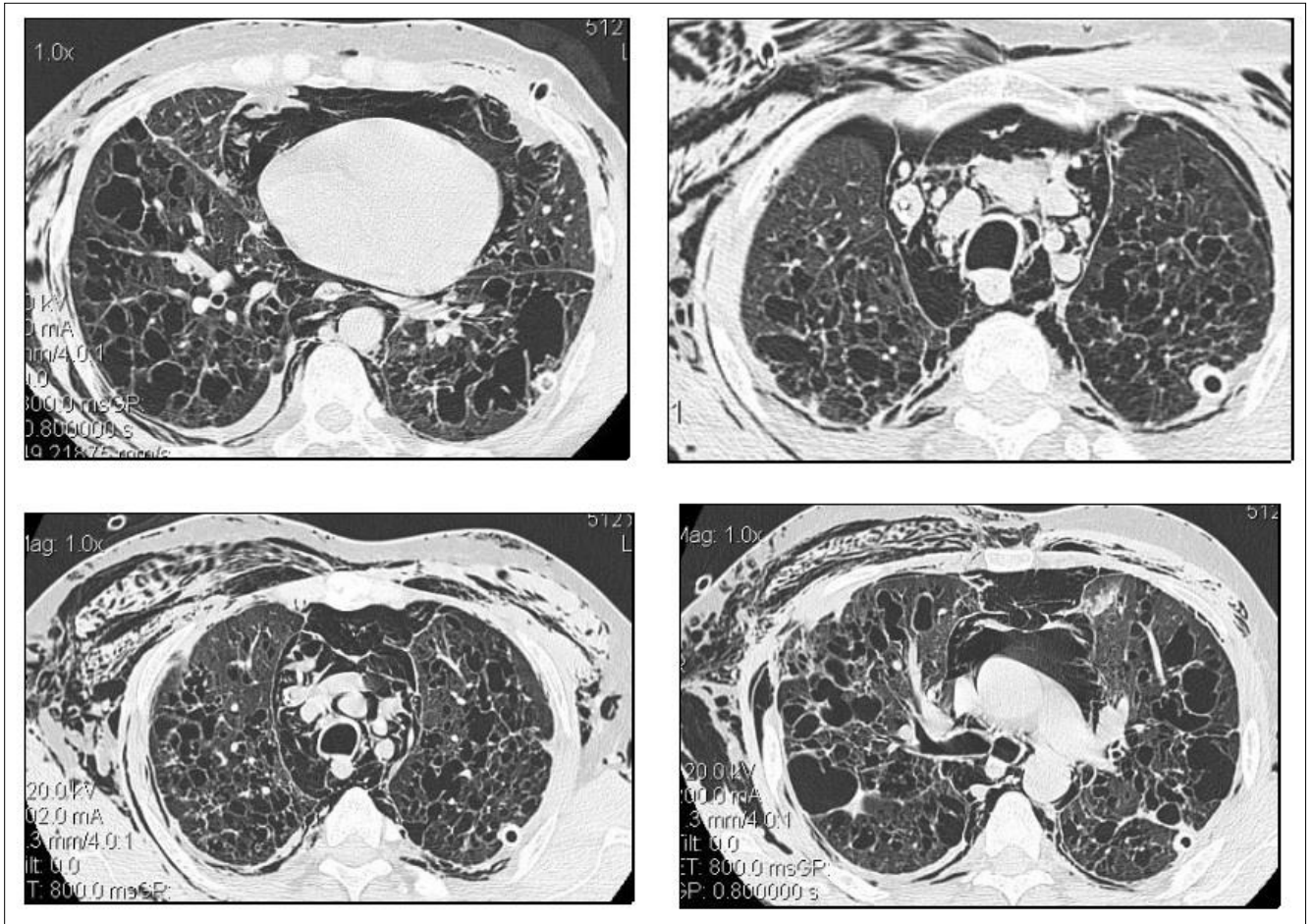


Рисунок 24. – Больной Б., 30 лет. На серии компьютерных томограмм определяется выраженная кистозная перестройка легочной ткани, пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема. Справа в плевральной полости небольшое количество жидкости (кровь?). В левой плевральной полости дренажная трубка

Неспецифические воспалительные процессы в легочной ткани при гистиоцитозе встретились в 18%. Следует отметить, что неспецифические воспалительные процессы являлись грозным осложнением, поскольку разрешение пневмоний на фоне дезорганизованной легочной ткани всегда протекает тяжело. На рисунке 25 представлены компьютерные томограммы больного гистиоцитозом, осложнившегося правосторонней пневмонией и левосторонним ограниченным пневмотораксом.

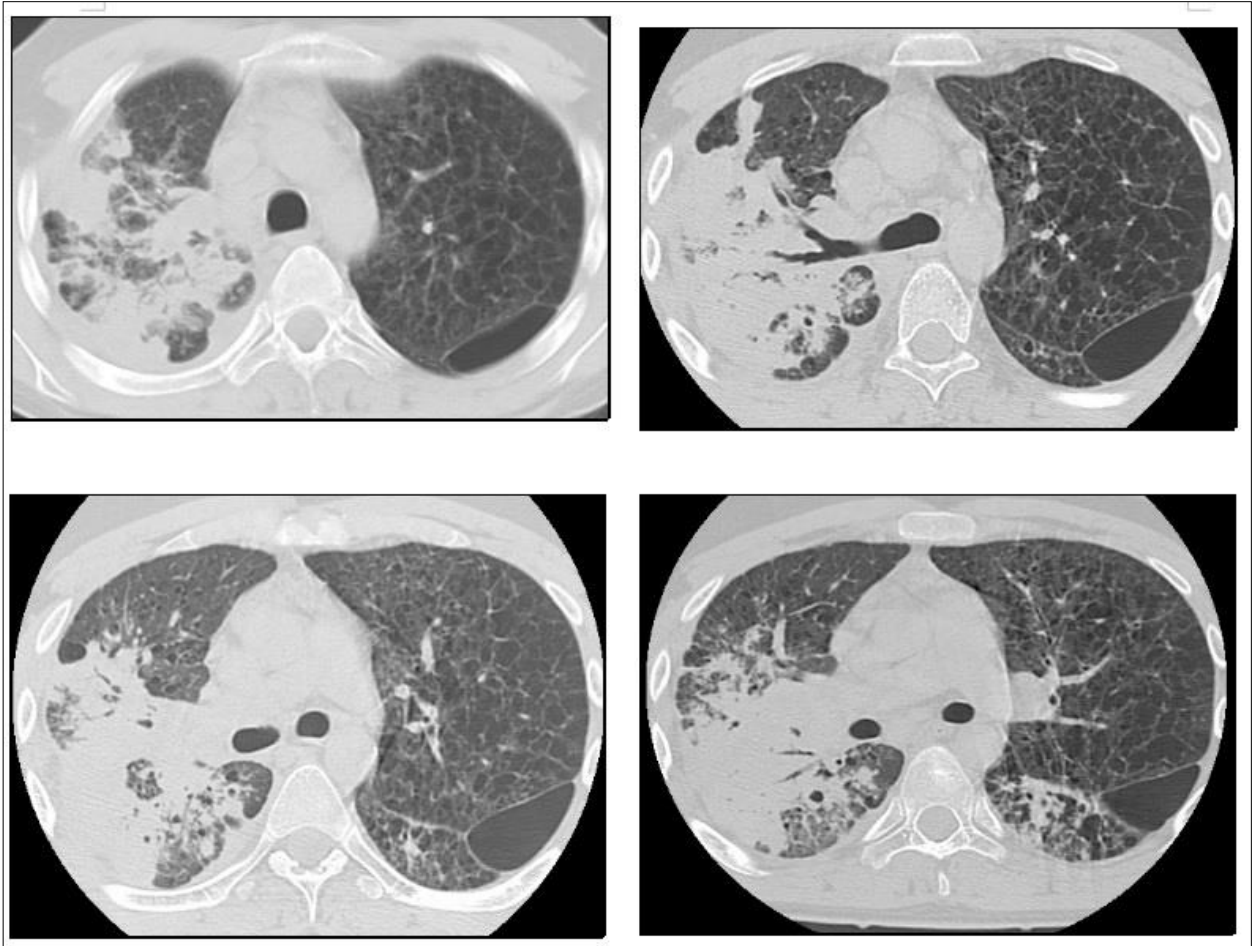


Рисунок 25. – Больной Б., 28 лет. Гистиоцитоз легких, осложнившийся пневмонией справа и ограниченным пневмотораксом слева.

Характерной особенностью КТ-картины воспалительного процесса является отсутствие четко видимого симптома «воздушной бронхографии». Это обусловлено тем, что инфильтрация развивается не в здоровой легочной ткани, а в кистозно измененной, обуславливая тяжесть течения в связи с нарушенной дренажной функции бронхиального дерева

Кроме неспецифических воспалительных процессов нам встретились туберкулезное (1 случай) и микотическое поражение (1 случай). Эти наблюдения соответственно представлены на рисунках 26 и 27.

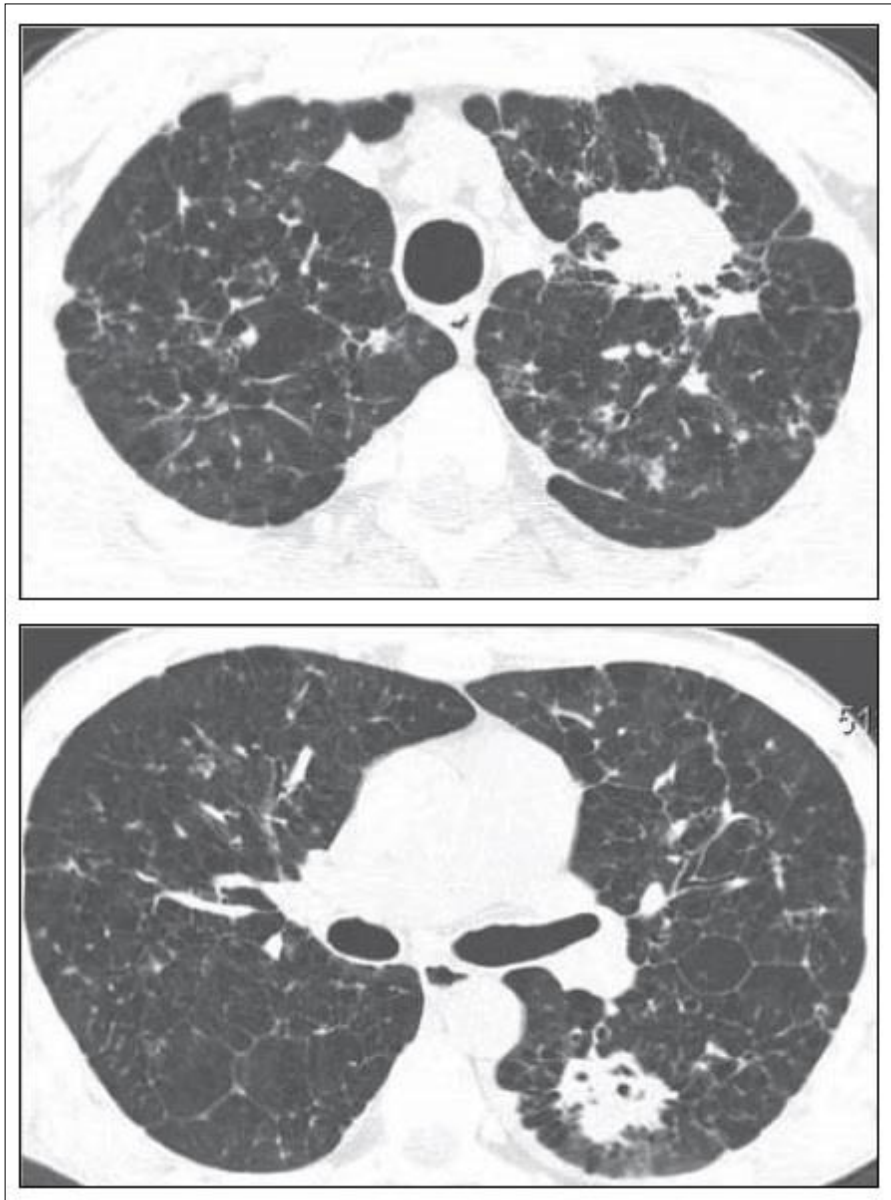


Рисунок 26. – Больной А., 40 лет с гистологически верифицированным гистиоцитозом и присоединившимся инфильтративным туберкулезом. Выявляются множественные тонкостенные кисты и единичные мелкие очаги, в S1-2 и в S6 инфильтраты с участками распада

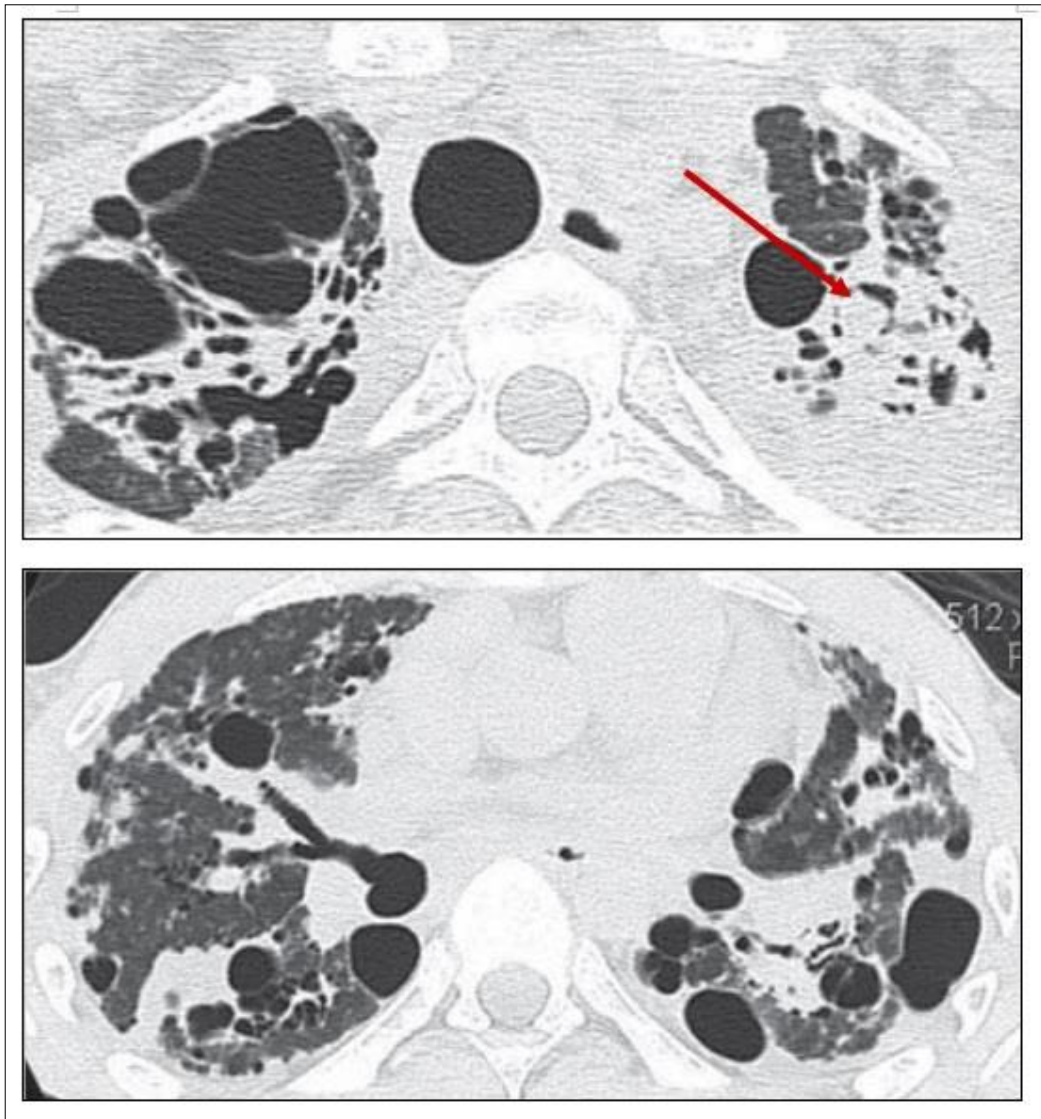


Рисунок 27. – Больной Г., 22 лет, с гистологически верифицированным гистиоцитозом с неблагоприятным течением. Выявляются разнокалиберные кисты, фиброзные изменения, тракционные бронхоэктазы а обоих легких. В проекции S1-2 левого легкого в одной из полостей округлой формы образование с симптомом «полумесяца» - мицетома (указано стрелкой)

Перфузионные нарушения выявлялись у всех больных, обычно они носили классическую картину по типу «пламени свечи», с относительной сохранностью микроциркуляции в базальных отделах, однако в 11% случаев редукция кровотока регистрировалась в базальных отделах, и это обычно коррелировало с наличием у больных пневмотораксов.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания выявило обструктивные нарушения в 40%, а рестриктивные в 16%. При этом, несмотря на то, что при функциональной КТ всегда выявлялись регионарные дисфункции вентиляции, по данным КИФВД интегральных изменений легочной вентиляции установить не удалось у 44% больных.

У 5 больных (11%) по данным остеосцинтиграфии выявлялось поражение костей скелета в виде «горячих очагов».

На рисунке 28 представлены томограммы в легочном и костном окнах больного Е. 30 лет. Выявляются типичные изменения в легких и костях, характерные для гистиоцитоза тяжелого течения. На момент исследования давление в легочной артерии составляло 68 мм рт. ст.

Были проанализированы морфологические причины, выявляемые при проведении ВРКТ, приводящие к рестриктивному или обструктивному типу вентиляционных нарушений.

Причиной возникновения рестриктивных нарушений являлись распространенные фиброзные изменения в легочной ткани, приводящие к невозможности ее физиологического расправления на вдохе. При проведении КТ в условиях высокого разрешения они проявлялись фиброзными изменениями в стенках кист, участками субплеврального пневмофиброза, в том числе парамедиастинального характера с развитием липоматоза средостения (рисунок 29). При выполнении перфузионной сцинтиграфии у этих больных выявлялись выраженные нарушения перфузии диффузного характера, нарастающие в каудокраниальном направлении.

Другой причиной рестриктивных нарушений было наличие множественных кист, часто настолько мелких, что они не были видны при проведении рентгенологического и нативного КТ-исследования. Выявлялись только при проведении ВРКТ. Фиброзные изменения у этих больных практически отсутствовали (рисунок 30).

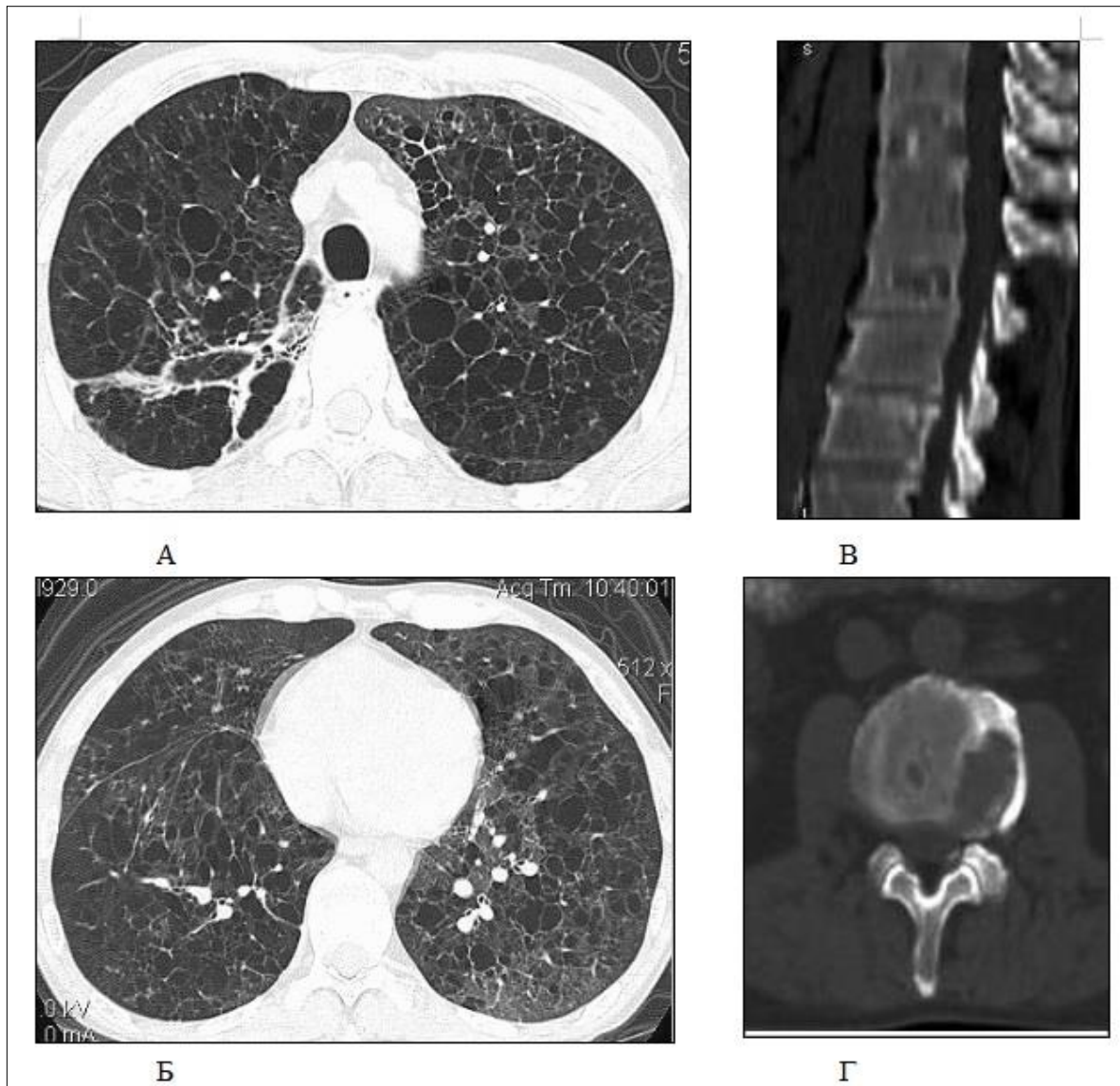


Рисунок 28. – Больной Е., 30 лет. На компьютерных томограммах легких (а, б) выявляются типичные нарушения, характерные для гистиоцитоза на поздней стадии в виде разнокалиберных тонкостенных кистозных полостей.

О наличии очагов на фоне дезорганизованной легочной ткани достоверно судить невозможно. В правом легком массивные участки пневмофиброза, как последствия рецидивирующих пневмотораксов. На томограммах в режиме костного окна (в, г) выявляются очаги деструкции с вздутием тел позвонков с ободком склероза по периферии

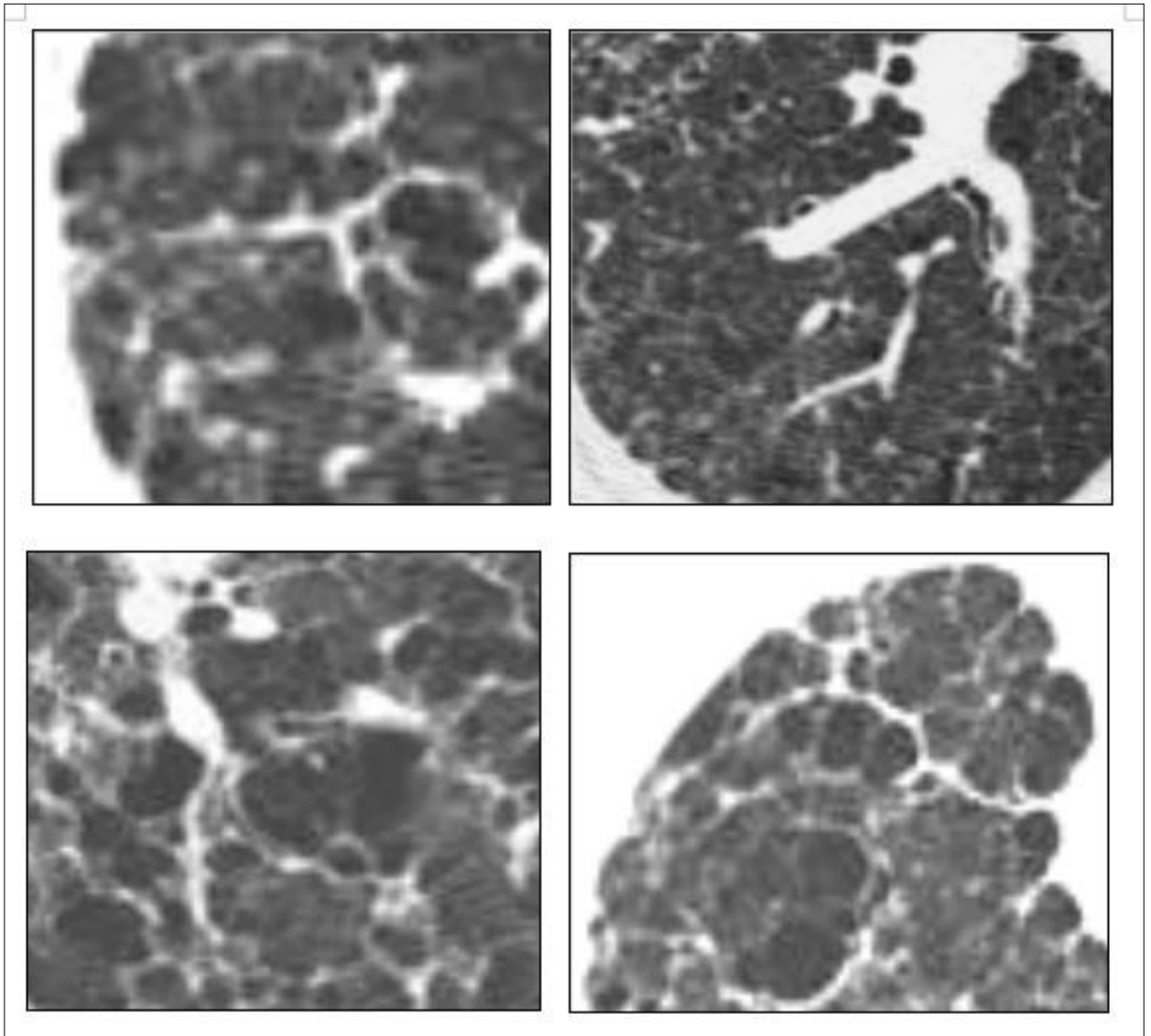


Рисунок 29. – Фрагменты компьютерных томограмм, отображающие варианты фиброзных изменений при гистиоцитозе. Выявляются множественные разнокалиберные кисты, выраженные фиброзные изменения тяжистого типа, утолщение стенок кист, перибронховаскулярный фиброз, плевральные спайки

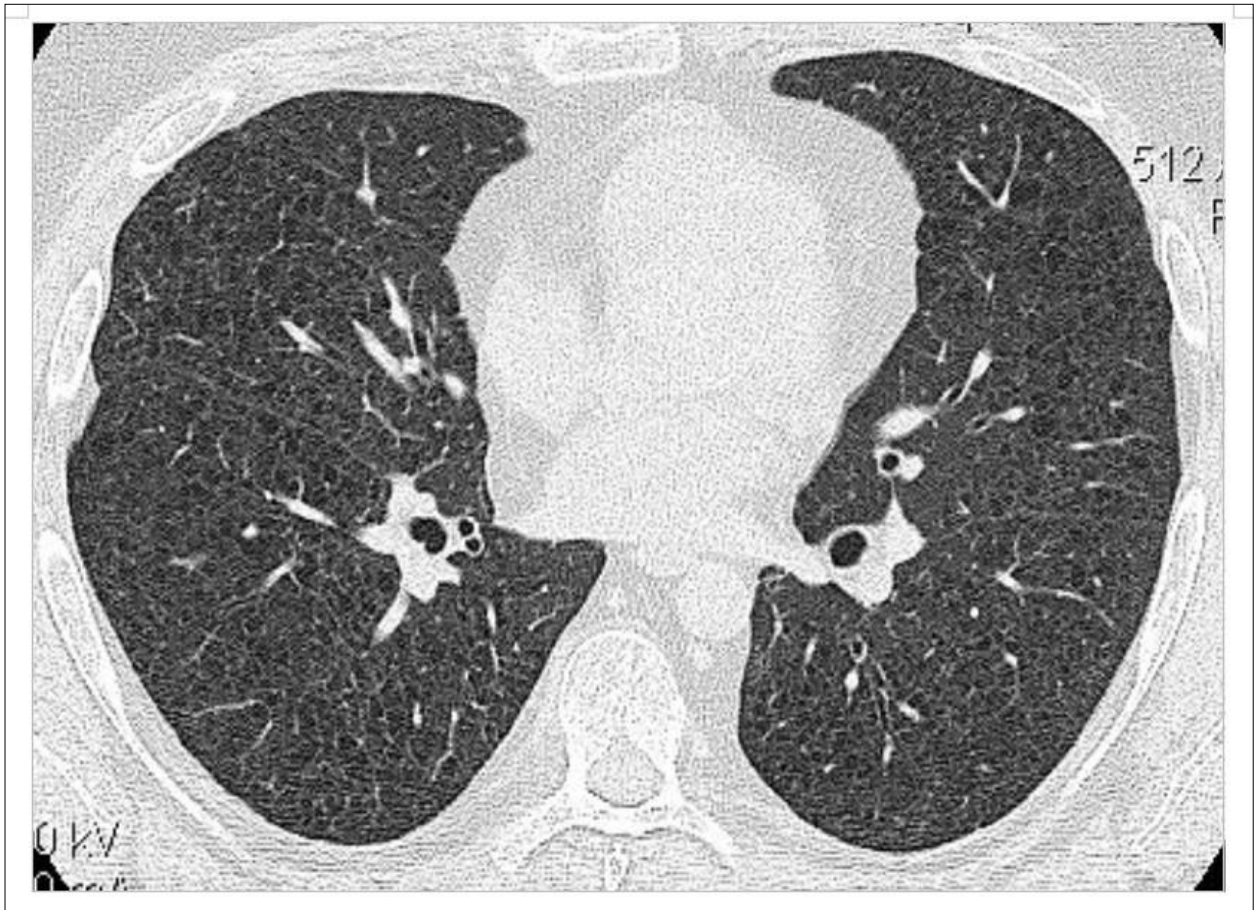


Рисунок 30. – Компьютерная томограмма больного К., 29 лет. Гистологически верифицированный гистиоцитоз. Значительные прогрессирующие рестриктивные нарушения по данным КИФВД. На ВРКТ множественные мелкие кисты (до 2 мм), которые на рентгенограммах не выявлялись

Обструктивные нарушения при гистиоцитозе (выявляемые при КИФВД) наблюдались в 2,5 раза чаще, чем рестриктивные. У таких больных по данным ВРКТ фиброзные изменения практически отсутствовали. Кисты в легочной ткани были тонкостенные, обычно средних и крупных размеров, с тенденцией к слиянию. При функциональной КТ наблюдалась регионарная негомогенная вентиляция легочной ткани и эффект парадоксального вздутия кист на выдохе. У них наиболее часто встречались пневмотораксы (рисунок 31).

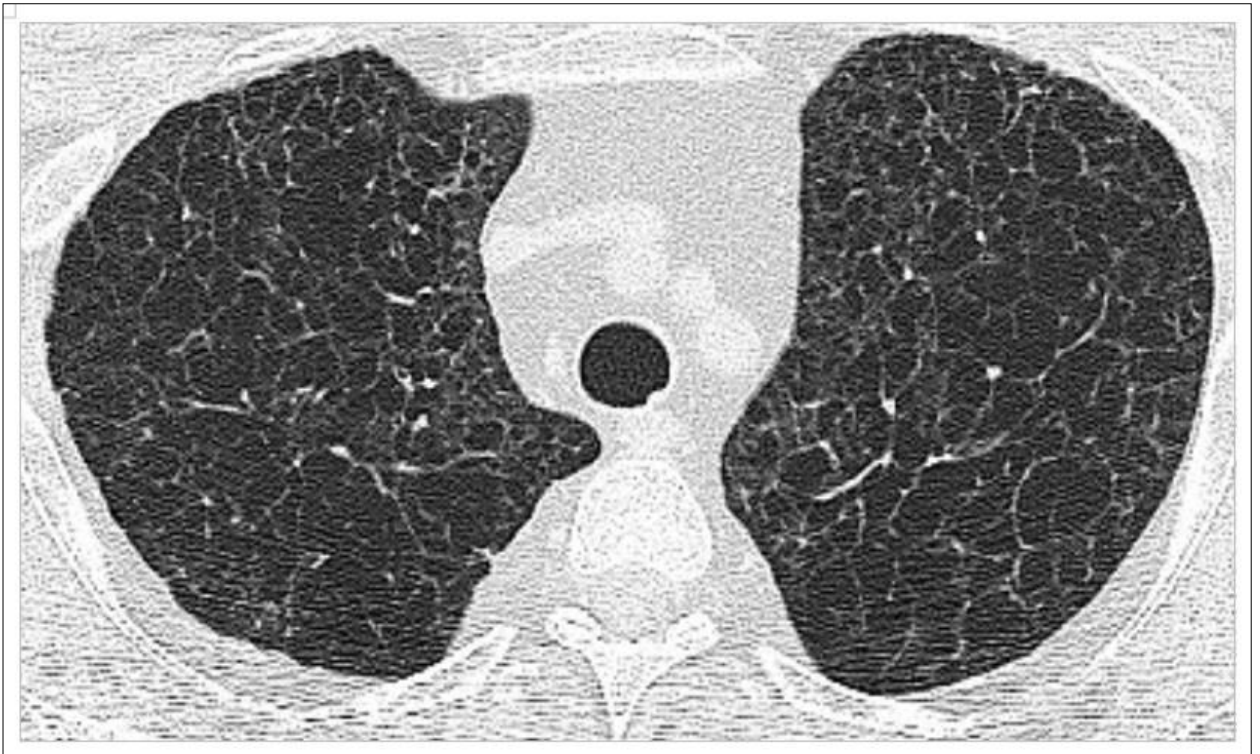


Рисунок 31. – Компьютерная томограмма больного И. 25 лет. Определяются множественные разнокалиберные кистозные полости с тенденцией к слиянию. Фиброзные изменения отсутствуют

Многообразие типов вентиляционных нарушений, наблюдаемое при гистиоцитозе X легких, свидетельствует о различных патогенетических вариантах течения заболевания, что необходимо учитывать при определении прогноза и тактики лечения больных. Для дифференциальной диагностики рестриктивного, обструктивного и смешанного типов расстройств вентиляции необходимо проведение (КФИВД). Современные методы имидж-диагностики (ВРКТ) позволяют определить анатомическую причину их возникновения и возможность их обратимости.

В качестве примера лучевого мониторинга с целью дифференциальной диагностики, коррекции лечебной тактики приводим наблюдение больного З., 1977 года рождения, наблюдавшегося в период с 2012 по 2016 годы. Житель волгоградской области, в сентябре 2013 года направлен на

консультацию в клинику пульмонологии ПСПбГМУ для уточнения диагноза. Больной предъявлял жалобы на одышку смешанного характера при ходьбе.

Анамнез жизни без особенностей. В детстве рос и развивался нормально. Профессиональных вредностей не имел. Не курил. Аллергических реакций не отмечал. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза заболевания известно, что при регулярных флюорографических исследованиях грудной клетки, изменения в легких не выявлялись. Считает себя больным с ноября 2012 года, когда при обычном занятии спортом заметил одышку. Обратился к врачам в январе 2013 года в связи с появлением кашля, одышки и повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении с диагнозом «хронический бронхит». На фоне проводимой бронхо- и муколитической терапии симптомы сохранялись, в связи с чем ему было рекомендовано выполнение компьютерной томографии. При КТ (выполненной по месту жительства) от 04 февраля 2013 года определялись множественные воздухосодержащие тонкостенные полости, расположенные преимущественно в ядерных отделах. Изменения в большей степени выражены в верхних и средних легочных полях, с практически полной кистозной перестройкой верхушек (рисунок 32). Данные спирометрии указывали о значительных нарушениях проходимости дыхательных путей по смешанному типу. Установлен клинко-рентгенологический диагноз: недифференцированное интерстициальное заболевание легких, высказано предположение о гистиоцитозе легких и назначена терапия системными кортикостероидами (преднизолон), без значимого эффекта. В связи отсутствием эффекта проводимой терапии в сентябре 2013 года больной направлен в клинику пульмонологии ПСПбГМУ для уточнения диагноза и лечения. Состояние больного расценивалось как относительно удовлетворительное. Врачебный осмотр выявил следующие отклонения от нормы: акроцианоз, тахикардия (90-92 в мин), тахипноэ (22-24 в мин), резко ослабленное везикулярное дыхание, утолщение концевых

фаланг в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». Лабораторные показатели (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) были в пределах нормы.

Больному было назначено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включающее МСКТ, КИФВД, ЭХО-КГ, ОФЭКТ и видеоторакоскопическая биопсия правого легкого.

По данным МСКТ, выполненной в Университете 19 сентября 2013 года, по сравнению с предыдущим исследованием, отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров полостей, а также формирования парадоксально вентилируемых кист, выявляемых при функциональном тесте на вдохе и выдохе (рисунок 33).

По данным ОФЭКТ легких от 19 сентября 2013 года определяются характерные для гистиоцитоза легких диффузные и локальные нарушения микроциркуляции. Изменения локализуются в ядерных отделах и нарастают в краниальном направлении. На фоне диффузных изменений имеются локальные нарушения перфузии. В правом легком кровоток отсутствует в плащевом отделе S3, S2, S4, S6. В левом легком кровоток значительно снижен в плащевом отделе в проекции язычковых сегментов и в S8 (рисунок 34).

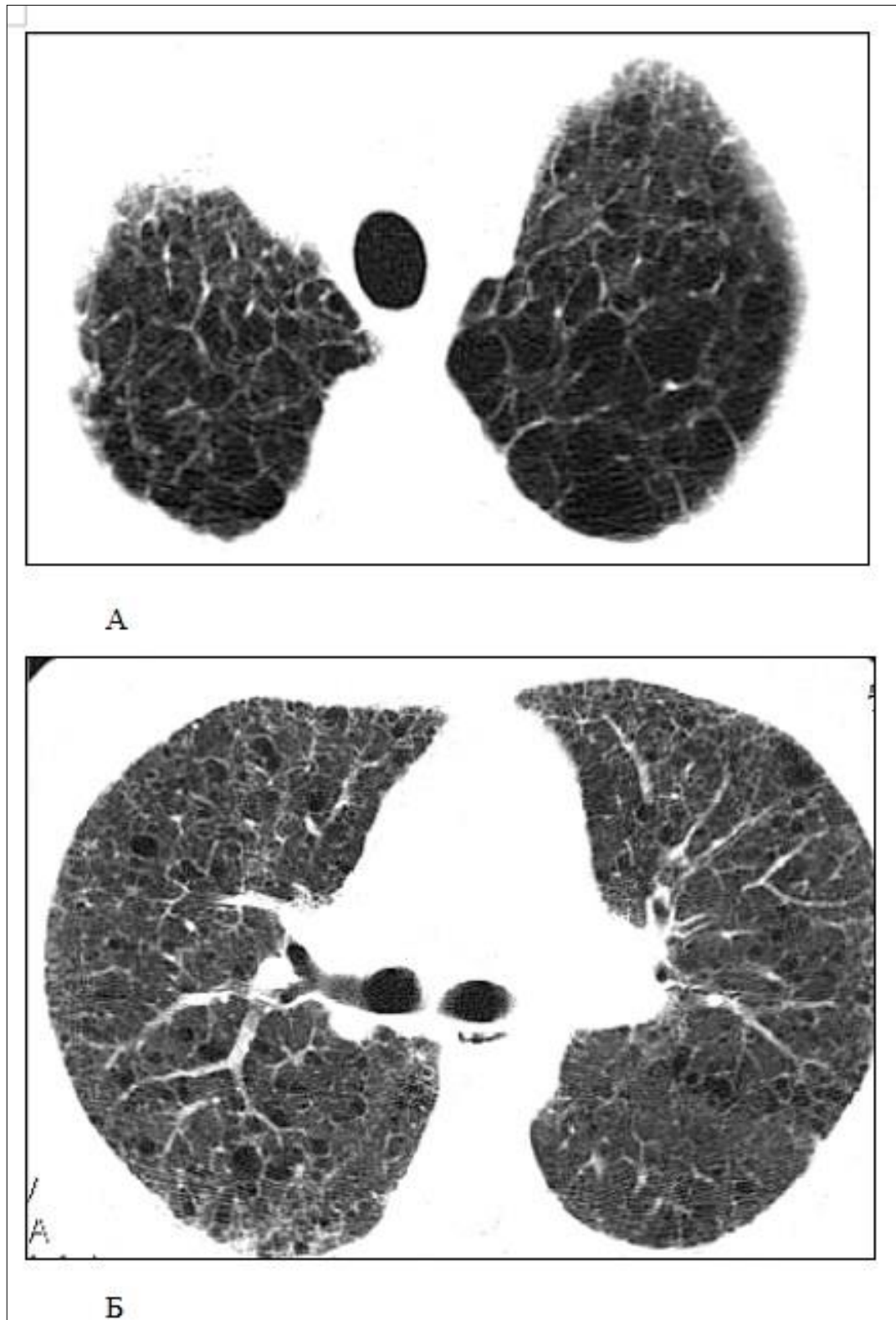


Рисунок 32. – Компьютерные томограммы больного З., 1977 года рождения от 04.02.2013 г. Множественные тонкостенные кисты, расположенные преимущественно в ядерных отделах верхних и средних зон обоих легких (б). Субтотальная кистозная перестройка верхних отделов (а)

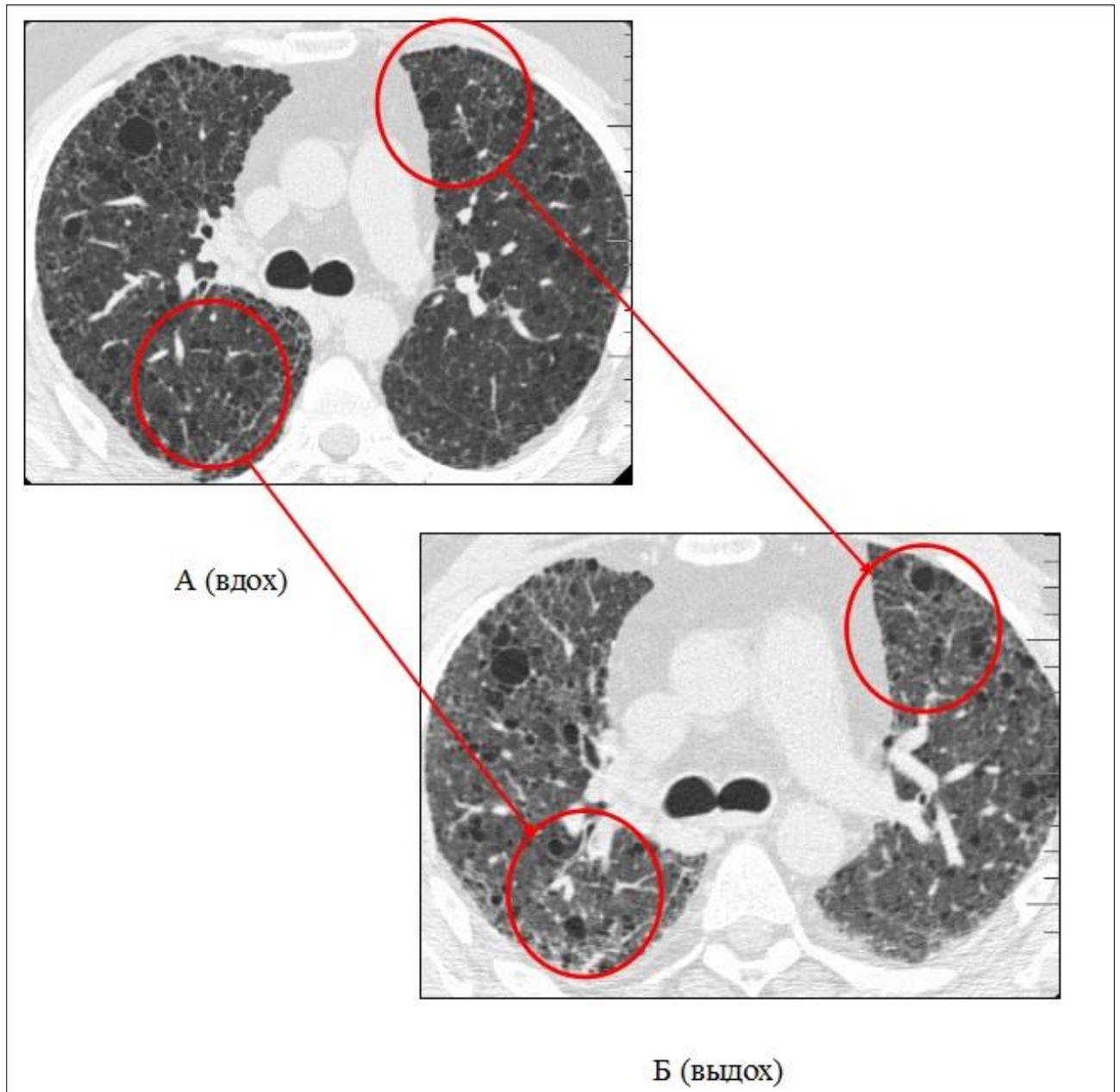


Рисунок 33. – Функциональный КТ-тест больного З., 36 лет. На вдохе воздушность кист не меняется, их размеры не уменьшаются, а некоторые имеют тенденцию к увеличению. Симптом парадоксальной вентиляции воздушных кист

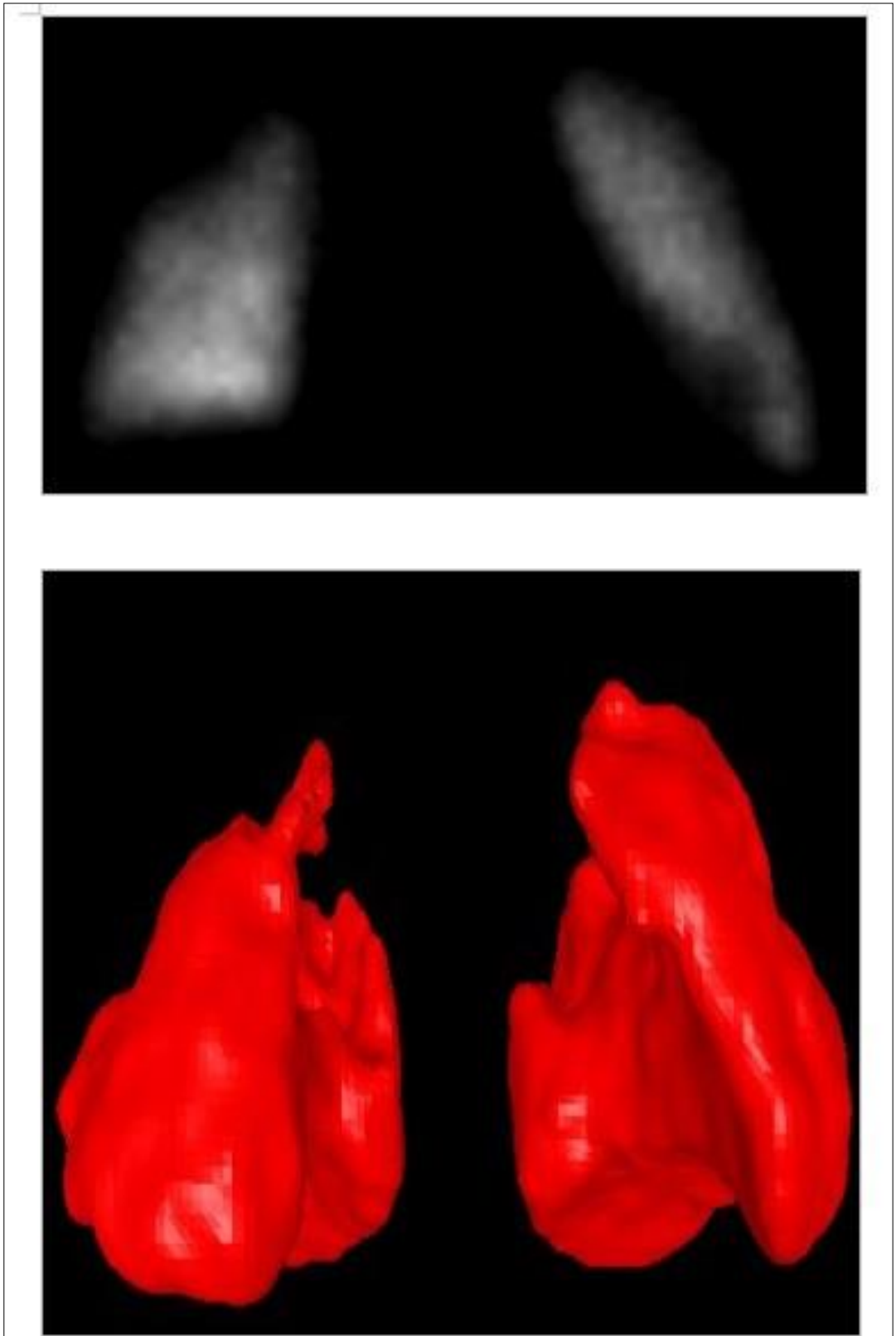


Рисунок 34. – ОФЭКТ легких больного З., 36 лет от 19.09.2013 г.
Выявляются диффузные и локальные нарушения микроциркуляции

По данным видеоторакоскопической биопсии правого легкого, выполненной 05 ноября 2013 года, и последующего морфологического исследования был верифицирован гистиоцитоз легких. После обследования была проведена коррекция терапевтической тактики.

Однако через 6 месяцев лечения, при повторной госпитализации в клинику пульмонологии в марте 2014 года, выявлено прогрессирование основного заболевания, что проявлялось нарастанием одышки и ухудшением функциональных показателей. Комплексное исследование функции внешнего выявило смешанный вариант нарушения вентиляции с резким снижением легочного газообмена в покое. Эти изменения выросли по сравнению с данными от 2013 года. Систолическое давление в легочной артерии (по данным ЭХО-КГ) составило 38 мм рт. ст.

На серии контрольных КТ грудной клетки от 07 марта 2014 без существенной динамики по сравнению с данными предыдущего КТ-исследования от 19 сентября 2013 года. На всем протяжении легочных полей, с обеих сторон сохраняются разнокалиберные тонкостенные воздухосодержащие кисты, форма, количество их и размеры их существенно не изменились.

При остеосцинтиграфии очагов патологической фиксации радиофармпрепарата ($Tc-99m$ -пертехнетат) в костях скелета не определяется.

Ухудшение клинического состояния пациента было расценено, как следствие токсического действия химиопрепарата (циклофосфана) и он был отменен. Принято решение о замене химиопрепарата (на вепезид).

Проводилось 6 курсов химиотерапии каждый месяц, которые пациент перенес удовлетворительно. Однако одышка сохранялась и при контрольном обследовании в сентябре 2014 года (через 6 месяцев лечения) отмечалась отрицательная динамика по данным исследования функции внешнего дыхания в виде уменьшения ОФВ1 на 8%, по данным ЭХО-КГ – нарастание легочной гипертензии до 50 мм рт. ст. Пациенту повторно была произведена коррекция лечебной тактики.

В январе 2016 года пациент поступает в клинику пульмонологии с жалобами на нарастание одышки, кашель, повышение температуры до фебрильных цифр.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки от 18 января 2016 года в верхней доле левого (S1, S2), на фоне дезорганизованной легочной ткани была выявлена бронхопульмональная инфильтрация (рисунок 35). Учитывая локализацию воспалительного процесса и иммуносупрессию, вызванную приемом химиопрепаратов и глюкокортикостероидов, было высказано предложение о наличие специфического процесса. Однако, после курса антибактериальной терапии состояние больного улучшилось. При контрольных компьютерных томограммах от 21 апреля 2016 г. отмечается положительная динамика, однако полного рассасывания не произошло. В зоне имевшейся инфильтрации сформировался участок локального пневмофиброза. Это подтверждает то, что воспалительные процессы на фоне кистозной перестройки легочной ткани при гистиоцитозе принимают затяжной характер, медленно рассасываются с тенденцией к фиброзированию легочной паренхимы (рисунок 36).

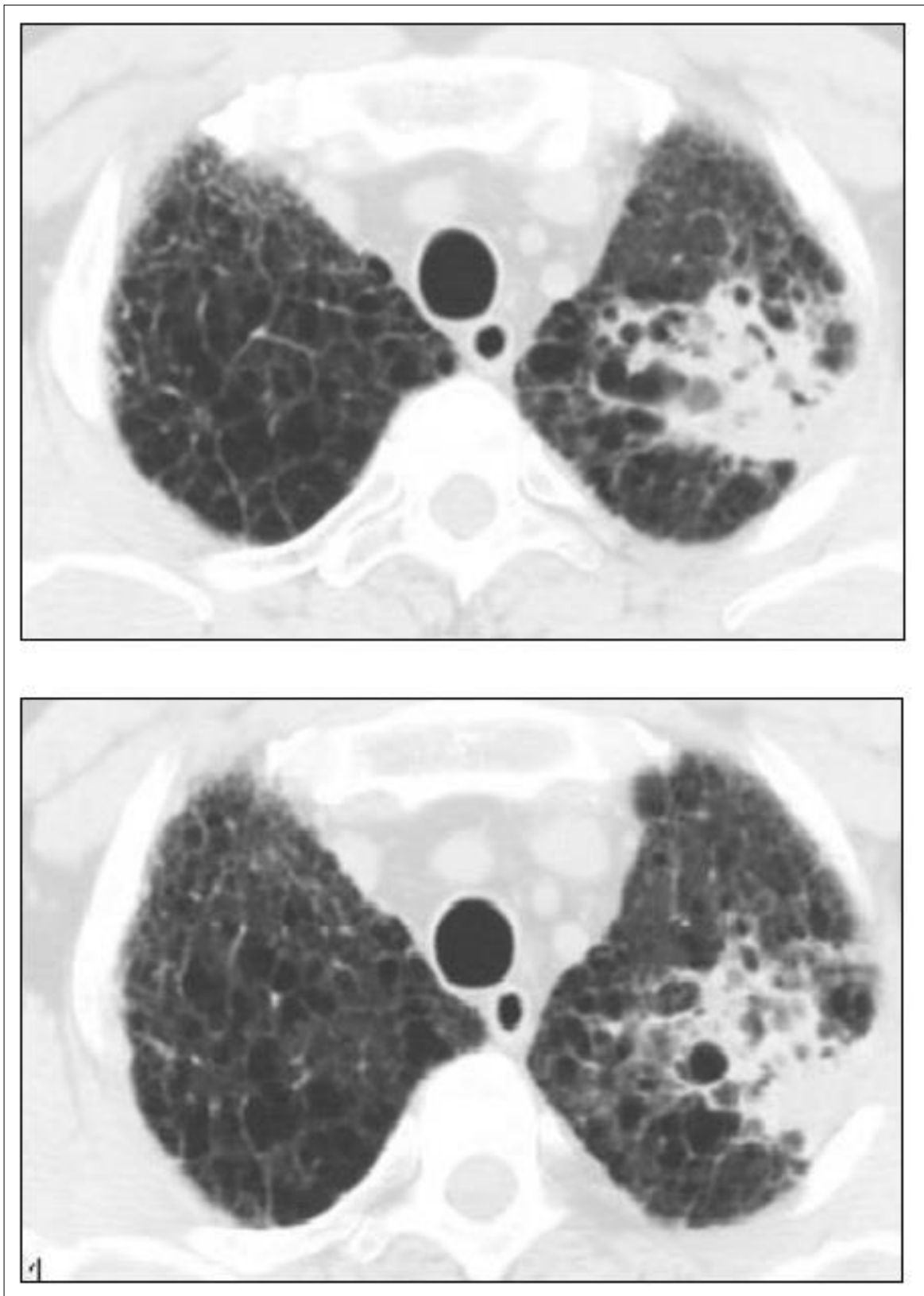


Рисунок 35. – Компьютерные томограммы больного З., 39 лет.
Неспецифическая инфильтрация в верхней доле левого легкого

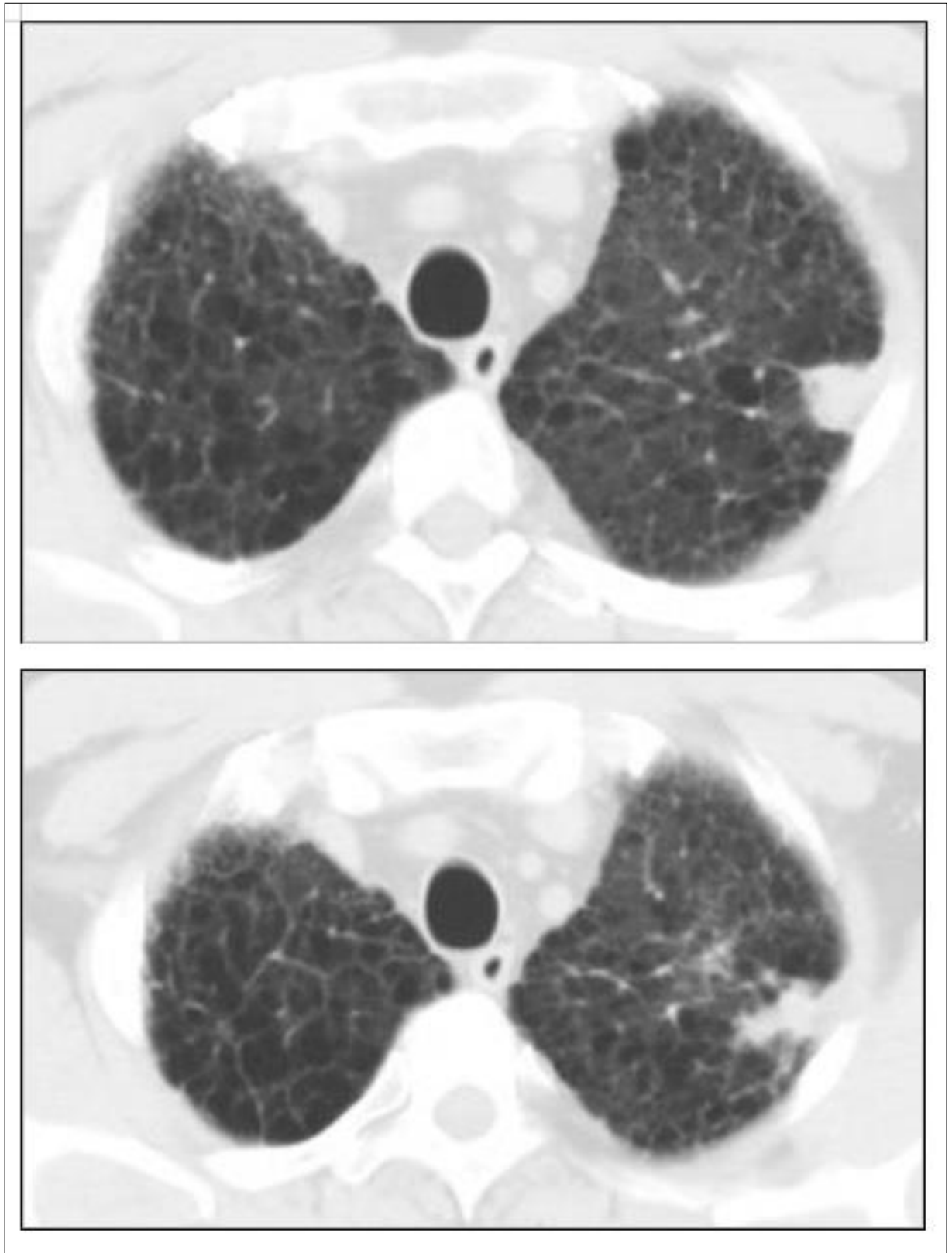


Рисунок 36. – Компьютерные томограммы больного З. 39 лет от 21.04.2016 г. Через 3 месяца отмечается положительная динамика. На месте имевшейся инфильтрации сформировался локальный пневмофиброз

В заключение следует признать, что неблагоприятное течение гистиоцитоза наблюдается в тех случаях, когда имеет место далеко зашедший патологический процесс. Это, прежде всего, связано с поздней или ошибочной диагностикой. Основными осложнениями, непосредственно влияющими на тяжесть протекания заболевания, порой угрожающие жизни больных, следует признать пневмоторакс и присоединение инфекционного процесса, специфического или неспецифического характера. В нашем исследовании рецидивирующие пневмотораксы развивались у тех пациентов, у которых при функциональном тесте наблюдался симптом парадоксального вздутия кист на выдохе. Прогрессирующая редукция микроциркуляции с вовлечением, в том числе базальных отделов, также следует признать неблагоприятным прогностическим фактором.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведено комплексное рентгенорадиологическое исследование 96 больных, направленных в клинику ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с клинико-рентгенологическим подозрением на гистиоцитоз, в период с 1999 по 2005 годы (ретроспективный анализ архивных данных) и в период с 2005 по 2017 (собственные исследования). Из них диагноз гистиоцитоза был установлен у 78 больных, а у остальных (18 больных) оказались другие заболевания (ХОБЛ – 5, туберкулез – 4, лимфангиолейомиоматоз – 4, саркоидоз – 2, фиброзирующий альвеолит – 2, лимфома – 1).

Мультидисциплинарный подход включал анализ клинических, лучевых данных и морфологических данных (по результатам биопсии).

5.1 Методы лучевого исследования при клинико-рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз

При любом подозрении на гистиоцитоз необходимо на первом этапе проведение рентгеновской компьютерной томографии.

Рентгеновская компьютерная томография выполнялась на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» фирмы «Toshiba» (Япония), «Bright Speed» фирмы «General Electric» (США) и «Optima 1000» фирмы «General Electric» (США).

Стандартное исследование выполнялось в положении больного лежа на спине при задержке дыхания на вдохе, позволяя детально оценивать элементы легочного рисунка и степень воздушности легочной ткани. Сканирование по стандартной методике выполнялось с pitch 3,5 (соотношение шага стола к длине коллимации), толщиной среза 3 мм и напряжении 120 кВ, 112 мАс и времени 0,75 секунды в поле L с фильтром 50 на спокойном вдохе (алгоритм стандартной реконструкции), 5 мм – реконструкция среза.

Обязательным было выполнение компьютерной томографии высокого разрешения.

При проведении ВРКТ применялись высокоразрешающие фильтры, срезы выполнялись от верхушек легких до диафрагмы с шагом стола 20 мм. Напряжение 120 кВ, 187 мАс, толщина среза 1 мм, 0,75 с/1 мм – реконструкция среза, поле S. При этом расстояние посрезового сканирования, в зависимости от цели исследования, составляло от 5 до 30 мм.

Выполнение ВРКТ мы считаем принципиально важным условием при подозрении на гистиоцитоз. Это подчеркивается и в большинстве современных научных исследований [1, 16, 29, 144, 169]. Именно она позволяет выявить мелкие очаги на ранних стадиях патологического процесса, а также начальную стадию формирования кистозной трансформации, когда в легких выявляются лишь одиночные тонкостенные полости, размерами от 0,3 до 1 см.

Мы считаем важным выполнение функциональной компьютерной томографии (тест на вдохе и выдохе) больным гистиоцитозом. Методика позволяет выявить эффект парадоксального вздутия кистозных полостей на выдохе. Именно парадоксально вентилируемые полости, расположенные субплеврально, могут разрываться с развитием пневмоторакса и с последующим развитием фиброзных изменений. В известной нам литературе встречается немного работ, в которых описываются возможности функциональной КТ [2, 143, 168]. Мы старались выполнить этот тест всем больным при личном сборе фактического материала, хотя при анализе ретроспективных данных с 1999 по 2005 годы, эта методика выполнялась не всегда. Видимо, выполнение КТ на вдохе и выдохе следует признать обязательным при кистозной трансформации легочной ткани, особенно с прогностической точки зрения. У всех больных, у которых, как осложнение, развивался пневмоторакс, симптом парадоксальной вентиляции кист присутствовал.

Радионуклидные исследования легких (ОФЭКТ и/или сцинтиграфия) выполнялась по стандартной методике.

Радиофармпрепарат вводился в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса пациента, после чего осуществляется полипозиционная сцинтиграфия с набором 300 000 – 500 000 импульсов на каждую сцинтиграмму.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялась на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). Эмболизирующий радиофармпрепарат (Макротех^{99m}Tc, производства ООО «Диамед», Россия.) вводился внутривенно в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса пациента.

Исследование начинали непосредственно после ввода РФП. Положение пациента лежа на спине, руки за головой. Обследование проводится в режиме Total Body (непрерывное сканирование части тела) в течение 10-12 минут по программе Lung SPECT в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол.

В работах различных авторов подчеркивается, что радионуклидное исследование при гистиоцитозе является важным тестом, отображающим функциональные резервы легочной ткани, ее способность к оксигенации крови. Кроме того, оно является достаточно специфичным при гистиоцитозе. В литературе описан симптом «пламени свечи», характерный именно для гистиоцитоза. Он отображает прогрессирующую редукцию микроциркуляции в легочной ткани в плащевых отделах в верхних и средних зонах с относительной сохранностью перфузии в базальных отделах легких [2, 153].

В наших исследованиях радионуклидное исследование легких было выполнено большинству больных. В основном, это была однофотонная эмиссионная компьютерная томография, хотя в ретроспективных исследованиях мы также анализировали данные планарной сцинтиграфии. Части пациентов сцинтиграфический контроль выполнялся в динамике. Установлено, что при стабильном течении гистиоцитоза у 82% больных отсутствовало прогрессирование микроциркуляторных дисфункций. Для врача пульмонолога это являлось важным прогностическим фактором,

поэтому радионуклидное исследование легких при гистиоцитозе следует признать адекватным контрольным тестом за динамикой процесса и эффективностью проводимой терапии.

Мы также применили методику апостериорного совмещения срезов ОФЭКТ/КТ, разработанную в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (патент № 2350269). Это позволило более точно сопоставить морфологические изменения в легочной ткани с микроциркуляторными дисфункциями. Такой подход следует признать перспективным, особенно с активным развитием гибридных технологий лучевой диагностики.

Радионуклидное исследование костей (остеосцинтиграфия) выполнялась на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США). Для проведения остеосцинтиграфии использовался радиофармпрепарат «Пирфотех^{99m}Tc» (ООО «Диамед», Россия) или его аналоги. РФП вводится в дозе 3-6 МБк/кг.

В нашем исследовании при сцинтиграфии изменения в костях были выявлены у 5 больных (6,4%). При выявлении очагов гиперфиксации РФП выполнялось прицельное рентгенологическое (компьютерно-томографическое) исследование.

В литературе также подчеркивается необходимость исследования костей при гистиоцитозе.

Также указывается, что при клинических симптомах несахарного диабета и экзофтальма необходимо выполнять МРТ головного мозга для выявления изменений в структурах турецкого седла и орбит. В нашем исследовании таких больных не встретилось.

Заключая данный раздел, алгоритм лучевого исследования больных с подозрением на гистиоцитоз можно представить следующим образом (рисунок 37).



Рисунок 37. – Алгоритм комплексного лучевого обследования больных гистиоцитозом легких

При любом клинико-рентгенологическом подозрении на гистиоцитоз обязательно выполнение компьютерной томографии с высокоразрешающей и функциональной методикой. При наличии КТ-данных за гистиоцитоз проводится морфологическая верификация, выполняется остеосцинтиграфия и ОФЭКТ. Большинство специалистов считает морфологическую верификацию диагноза обязательной, хотя иногда высказывается мысль, что при классической лучевой картине гистиоцитоза морфология «не облигатна» [1, 117]. Накопленный нами опыт показывает, что проведение биопсии с последующей морфологией необходимо выполнять всегда, учитывая орфанный характер данного заболевания. Исключение могут составить случаи, когда больные попадают в специализированные учреждения в далеко

зашедших (терминальных) стадиях с полной потерей структурности легочной ткани, множественными пневмотораксами в анамнезе.

При выявлении очагов поражения в костях, проводится прицельное рентгенологическое исследование зоны интереса. В последующем, ОФЭКТ и КТ позволяют адекватно контролировать динамику процесса и корректировать схему лечения.

5.2 Результаты комплексного лучевого исследования больных гистиоцитозом

Литературные данные свидетельствуют, что патоморфоз гистиоцитоза заключается в первичном появлении мелких очагов (по сути гистиоцитарных гранулем), а затем в прогрессирующей кистозной трансформации легочной ткани, от мелких одиночных до крупных, сливающихся друг с другом полостей. Именно поэтому мы нашли целесообразным построить работу по принципу этапности нарастания морфологических изменений, разделив всех больных на 2 группы: с ранними и поздними лучевыми признаками заболевания.

Изучение ранних лучевых признаков гистиоцитоза, их изменчивости в динамике течения патологического процесса с оценкой прогностической значимости этих изменений – наиболее актуальный аспект исследования. Это обусловлено тем, что именно на ранних стадиях наиболее эффективно современная патогенетическая терапия. Об этом свидетельствует и наш собственный опыт, и многочисленные литературные данные [14, 15, 28, 41, 67, 118, 152].

Из 78 больных в группу с ранними изменениями были включены всего 12 (15%) пациентов. Вряд ли эти цифры можно признать удовлетворительными, однако, они достаточно тесно коррелируют с исследованиями других авторов. Вероятно, это можно объяснить ошибками в трактовке профилактических флюорографических исследований, неспецифи-

ческой, стертой клиникой, или вообще бессимптомным течением, а также неоднозначной или ошибочной трактовкой рентгенологической картины.

Основными лучевыми признаками, соответствующими ранней стадии патологического процесса, являлись очаги, размерами от 0,2 до 0,5 см, расположенные в верхних и средних отделах обоих легких, тонкостенные единичные кисты (до 1 см), с практически полной сохранностью легочной ткани в базальных сегментах. Всего у 2 больных из этой группы мы не выявили кистозную перестройку легочной ткани. У 3 больных при динамическом наблюдении выявлялся симптом трансформации очагов в кисты. При этом в центре очагов сначала появлялись признаки деструкции, создавалось впечатление о полости с толстыми стенками. В дальнейшем стенки полости истончались, превращаясь в типичную гистиоцитозную кисту. С морфологическими изменениями коррелировало развитие микроциркуляторных дисфункций, выявленных по данным ОФЭКТ, в верхних и средних отделах легких при неизменной перфузии в реберно-диафрагмальных отделах ($r=0,83$) с формированием характерной скинтиграфической картины по типу «пламени свечи». Эффект парадоксальной вентиляции кист в этой группе больных не встретился.

Следует отметить, что у 9 больных при адекватном лечении процесс носил стабильный характер, у 3 больных клинически наблюдалось неблагоприятное течение заболевания. Несмотря на небольшую выборку, эти 3 пациента и представляли наибольший интерес. Было установлено, что у них наблюдался симптом трансформации очагов в кисты, и развивался он довольно стремительно. В среднем, от появления деструкции в мелких или средних очагах до их превращения в тонкостенные полости до 2,5-3 см, проходило менее одного года. Достоверно нарастали нарушения перфузии ($p<0,05$). Только у одного больного из этой группы развился пневмоторакс. Клинически нарастала одышка, расстройства вентиляции носили рестриктивный или смешанный характер.

Вопрос о мелкокистозной трансформации легочной ткани при гистиоцитозе в литературе остается дискуссионным. Среди возможных причин указывается: деструкция гистиоцитарных гранулем, ишемический фактор, как результат гранулематозного поражения мелких сосудов, мелкие кровоизлияния, тракционный характер изменений вследствие неомогенности вентиляции при поражении мелких бронхов и бронхиол. С большой долей вероятности можно предположить, что на разных этапах развития патологического процесса все эти механизмы присутствуют.

Больным на ранних стадиях при стабильном течении контрольное лучевое исследование целесообразно выполнять один раз в 6 месяцев или по показаниям при изменении клинической картины течения заболевания.

Большинство больных 66 (85%) поступили в специализированный стационар на поздних стадиях.

Как правило, клиническая картина была уже выраженной. До окончательной установки диагноза время составляло обычно от 1 до 5 лет. Это было связано с тем, что их лечили от других заболеваний (буллезная эмфизема, ХОБЛ, туберкулез, саркоидоз и др.), а также длительным этапом морфологической верификации (проблемы с выполнением биопсии в отдельных регионах страны, малоинформативные биопсии, неоднозначная трактовка полученных данных).

У всех больных на этот момент наблюдались выраженные морфофункциональные изменения. Происходила полная потеря структурности легочной ткани за счет кистозных изменений, коррелировавшая с развитием асимметрично выраженных перфузионных нарушений, прогрессирующим повышением давления в легочной артерии, снижением оксигенации крови ($r=0,87$). При этом, как осложнение, развивались рецидивирующие пневмотораксы, нарастали фиброзные изменения. Присоединение инфекции у таких пациентов протекало тяжело, с учетом снижения реактивности легких и дыхательной недостаточности, что в ряде случаев приводило к летальному исходу. Разной степени выраженности

изменения в базальных отделах легких также наблюдались у всех больных. Лишь у 26 (39%) пациентов из этой группы удалось достоверно выявить очаги. Мы объясняем это тем, что их просто было сложно распознать на фоне выраженных кистозно-фиброзных изменений в легочной ткани. Симптом трансформации очагов в кисты встретился у 2 (3%) больных.

Тяжесть клинической картины обуславливалась нарастанием легочной гипертензии и дыхательной недостаточности. У большинства обследованных больных комплексное исследование функции внешнего дыхания выявило нарушение легочной вентиляции, в основном, по обструктивному типу (40%). Рестриктивный тип нарушения встретился в 16% случаев. Интегральных нарушений легочной вентиляции достоверно выявить не удалось в 44%.

На этом этапе заболевания развивались осложнения, наиболее часто – пневмоторакс, кровохарканье, всегда наблюдалась регионарная негетерогенность вентиляции при тесте на вдохе и выдохе, парадоксальное вздутие кистозных полостей на выдохе встретилось в 42% случаев. У 5 больных достоверно было выявлено поражение костей скелета ($p < 0,05$). В ряде случаев имело место присоединение инфекции.

Осложнения, прежде всего пневмоторакс, всегда свидетельствуют о неблагоприятном развитии процесса, существенно ухудшая прогноз.

Вместе с тем, необходимо отметить, что в ряде случаев удалось достигнуть стабилизации процесса путем подбора адекватной терапии и своевременной коррекции лечебной тактики. Следует отметить, что именно комплексное лучевое морфофункциональное исследование является одним из наиболее адекватных тестов, помогающих специалисту пульмонологу контролировать патологический процесс.

В целом, полученные результаты соответствуют литературным данным, хотя следует подчеркнуть, что наблюдается достаточно большой разброс в описании различных симптомов на поздних стадиях патологического процесса. Например, изменения в костях, по данным разных авторов

варьируют от 4 до 20%, частота одышки 40-87%, спонтанный пневмоторакс 10-60%, кистозная перестройка 90-100% [12, 26, 36, 143, 163]. Вероятно, это можно объяснить разнородностью выборок у различных исследователей, связанной со спецификой лечебных учреждений. В нашем наблюдении в условиях специализированной пульмонологической клиники изменения в костях встретились в 6% случаев, пневмоторакс в 8% случаев (хотя по данным анамнеза он был у 30% больных), нарушение функции внешнего в 66% случаев, кистозная перестройка в 100% случаев.

5.3 Лучевая диагностика осложнений при гистиоцитозе и присоединении коморбидной патологии

В большинстве литературных источников указывается, что именно осложнения и присоединение другой патологии (прежде всего инфекционного характера) приводят к прогрессированию процесса. Основными из них считается легочная гипертензия и пневмоторакс [2, 16, 61, 66, 86, 87].

В нашем исследовании осложнения и коморбидные процессы наблюдались у 45 (58%) больных. В этой группе больных легочная гипертензия встретилась в 42% случаев, пневмоторакс в условиях стационара наблюдался в 11% случаев (а по анамнестическим данным в 30% случаев). В наших наблюдениях давление в легочной артерии, по данным эхокардиографии, составляло от 35 до 68 мм. рт. ст. Такие морфологические изменения в легочной ткани, как пневмофиброз (31%), тракционные бронхоэктазы (11%) и функциональные – парадоксальное вздутие кист на выдохе (62%) мы также отнесли к осложнениям основного заболевания. Выявление симптома парадоксального вздутия субплеврально расположенных кистозных полостей на выдохе возможно лишь по данным функциональной КТ, а его выявление крайне важно с прогностической точки зрения, так как является одним из механизмов развития пневмотораксов.

Иногда, при разрыве обоих листков плевры, помимо пневмоторакса, наблюдался пневмомедиастинум и подкожная эмфизема. Встретившаяся коморбидная патология также существенно ухудшала прогноз. Это были воспалительные процессы, и зачастую именно они являлись причиной внеплановой госпитализации больных в клинику. Таких больных было 18%, и, как правило, это была неспецифическая флора, в одном случае наблюдалось присоединение туберкулеза, и в одном была выявлена мицетома в гистиоцитозной кисте. Воспалительные изменения следует признать грозным осложнением, поскольку разрешение пневмоний на фоне дезорганизованной легочной ткани всегда протекает тяжело.

Всегда наблюдалась редукция кровотока в верхних и средних зонах легких, развитие перфузионных нарушений в базальных отделах, встретившиеся в 11%, существенно ухудшало клиническое состояние больных. При распространении процесса на базальные отделы происходит полная потеря структурности легочной ткани, развивается асимметрия кровотока, прогрессирующе повышается давление в легочной артерии и снижается оксигенация крови.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания выявило обструктивные нарушения в 40%, рестриктивные – в 16%. При этом, несмотря на то, что при функциональной КТ всегда выявлялись регионарные дисфункции вентиляции, по данным КИФВД интегральных изменений легочной вентиляции установить не удалось у 44% больных.

Были проанализированы морфологические причины, выявляемые при проведении ВРКТ, приводящие преимущественно к рестриктивному или обструктивному типу вентиляционных нарушений. В доступной литературе нам встретилось очень небольшое количество работ о сопоставлении данных КИФВД с морфологическими изменениями в легочной ткани. Зачастую, эти данные противоречивы [1, 16, 26, 36, 41, 69, 147, 163] и процент встречаемости различных показателей, отображающих нарушение внешнего дыхания, существенно варьирует. Возможно, это связано с различной

аппаратурой, используемой для интегральной оценки функции внешнего дыхания, хотя при гистиоцитозе на различных этапах развития патологического процесса могут наблюдаться как обструктивные, так и рестриктивные нарушения. Эти изменения сочетаются, хотя обычно можно высказаться о преимущественности того или иного типа вентиляционных дисфункций.

В нашем исследовании при сопоставлении данных ВРКТ и КИФВД было установлено, что причиной возникновения рестриктивных нарушений являлись распространенные фиброзные изменения в легочной ткани, приводящие к невозможности ее физиологического расправления на вдохе. При проведении КТ в условиях высокого разрешения фиброзные изменения в стенках кист, участки субплеврального пневмофиброза, в том числе парамедиастинального характера, коррелировали с рестриктивными вентиляционными нарушениями по данным КИФВД ($r=0,53$). При выполнении перфузионной сцинтиграфии у этих больных выявлялись выраженные нарушения перфузии диффузного характера, нарастающие в каудокраниальном направлении.

Другой причиной рестриктивных нарушений было наличие множественных кист, часто настолько мелких, что они не были видны при проведении рентгенологического и нативного КТ-исследования ($r=0,57$). Выявлялись только при проведении ВРКТ. Фиброзные изменения у этих больных практически отсутствовали.

В литературе существует мнение, что рестрикция более свойственна ранним стадиям процесса, а по мере его прогрессирования, начинает преобладать обструкция. Возможно, это так. В нашем исследовании обструктивные нарушения при гистиоцитозе (выявляемые при КИФВД) наблюдались в 2,5 раза чаще, чем рестриктивные. При этом больных на поздних стадиях процесса было в 5 раз больше.

У таких больных, по данным ВРКТ, фиброзные изменения вокруг кист практически отсутствовали. Пневмофиброз, если и встречался, имел

локальный, субплевральный характер, зачастую связанный с перенесенными пневмотораксами или операциями. Кисты в легочной ткани были тонкостенные, обычно средних и крупных размеров, с тенденцией к слиянию. Количество и размеры кист коррелировали с обструктивными изменениями вентиляции ($r=0,51$). При функциональной КТ наблюдалась регионарная негетогенная вентиляция легочной ткани и эффект парадоксального вздутия кист на выдохе. При перфузионной сцинтиграфии начинали появляться признаки редукции кровотока в базальных отделах с асимметрией между правым и левым легким.

Многообразие типов вентиляционных нарушений, наблюдаемое при гистиоцитозе Х легких, свидетельствует о различных патогенетических вариантах течения заболевания, что необходимо учитывать при определении прогноза и тактики лечения больных. Для дифференциальной диагностики рестриктивного, обструктивного и смешанного типов расстройств вентиляции необходимо проведение КФВД. Современные рентгенорадиологические методы (ВРКТ и ОФЭКТ) позволяют определить структурно-анатомическую причину их возникновения и оценить регионарный характер дисфункции вентиляции и микроциркуляции.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что ранние КТ-признаки легких заключаются в появлении мелких очагов с появлением мелкокистозной трансформации легочной ткани, коррелируют ($r=0,83$) с редукцией микроциркуляции в легочной ткани в плащевых отделах верхних зон легких по типу «пламени свечи».

2. Прогностически неблагоприятным фактором течения гистиоцитоза является деструкция очагов с последующей их трансформацией в полости, а также рецидивирующий пневмоторакс и прогрессирующий пневмофиброз. Выполнение компьютерной томографии на вдохе и выдохе позволяет выявить симптом парадоксальной вентиляции легочной ткани (вздутие ее на выдохе), что зачастую приводит к развитию пневмотораксов.

3. Алгоритм лучевого исследования при гистиоцитозе должен основываться на данных КТ-исследования, являющегося основным в первичной и дифференциальной диагностике с последующим применением оптимальных радионуклидных методов, а именно перфузионной сцинтиграфии, ОФЭКТ и остеосцинтиграфии.

4. Динамическое наблюдение за больными гистиоцитозом должно включать в себя выполнение компьютерной томографии и ОФЭКТ легких для оценки динамики процесса и коррекции тактики терапии. Контрольное исследование целесообразно выполнять один раз в 6 месяцев или по показаниям при изменении клинической картины течения заболевания. Отягощающим фактором течения гистиоцитоза легких является присоединение инфекционного процесса на фоне дезорганизованной легочной ткани, что требует динамического КТ-наблюдения после проведения противовоспалительной терапии. Кроме того, выполнение остеосцинтиграфии позволяет выявить изменения в костях в виде «горячих» зон накопления радиофармпрепарата, что свидетельствует о системности поражения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранняя диагностика гистиоцитоза должна включать комплексное компьютерно-томографическое (в режиме высокого разрешения и функциональных тестов на вдохе и выдохе) и радионуклидное исследование легких и костей.
2. Остеосцинтиграфию необходимо выполнять всем больным, даже несмотря на клиническое отсутствие признаков поражения скелета.
3. Для оценки дисфункции микроциркуляции необходимо применение ОФЭКТ легких, которое позволяет определить тип нарушения перфузии, характерный для данного заболевания (симптом «пламени свечи»), распространенность и тяжесть этих нарушений. Данные ОФЭКТ всегда должны совмещаться с данными КТ, что имеет большое значение в контроле над динамикой процесса.
4. При любом изменении в клинической картине у больных гистиоцитозом лучевое исследование необходимо начинать с выполнения компьютерной томографии в режиме высокого разрешения.
5. Выполнение функциональной КТ на вдохе и выдохе всегда целесообразно проводить больным гистиоцитозом для выявления симптомов парадоксальной вентиляции легочной ткани (вздутие кистозно-измененной легочной ткани на выдохе), что является основным фактором риска в развитии пневмоторакса, существенно утяжеляющего течение заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение лучевых признаков гистиоцитоза легких, совершенствовать раннюю лучевую диагностику данного заболевания, а также продолжить осуществлять лучевой мониторинг больных гистиоцитозом легких для оценки эффективности проводимой терапии и своевременной коррекции лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А. В. Аверьянов, В. Н. Лесняк, Е. А. Коган. – М.: Мед. информ. агентство, 2016. – 248 с.
2. Амосов, В. И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В. И. Амосов, А. А. Сперанская. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2015. – 176 с.
3. Амосов, В. И. Лучевая диагностика редких интерстициальных заболеваний легких / В. И. Амосов // Торакальная радиология: Сб. тр. конгр. – СПб., 2012. – С. 222–226.
4. Амосов, В. И. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета / В. И. Амосов, А. А. Сперанская, О. В. Лукина и соавт. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2009. – 234 с.
5. Бакенова, Р. А. Инфекции респираторного тракта: роль при интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) / Р. А. Бакенова, Н. М. Бисенкова // Конгресс по болезням органов дыхания: Сб. тр. конгр. – М., 2012. – С. 128–129.
6. Баранова, О. П. Диагностика гистиоцитоза Х (ГХ) легких / О. П. Баранова, И. В. Двораковская, Л. Н. Новикова и соавт. // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 138–139.
7. Баранова, О. П. Диагностика гистиоцитоза Х / О. П. Баранова, И. В. Двораковская, Л. Н. Новикова и соавт. // Первая Всероссийская конференция по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям. – СПб., 2010. – С. 7–8.
8. Васильев, А. Ю. Возможности конусно–лучевой компьютерной томографии для характеристики костной структуры при повреждениях и заболеваниях опорно–двигательного аппарата / А. Ю. Васильев, Н. Н. Блинов, Е. А. Егорова и соавт. // Хроники объединенных электронных ресурсов наука и образование. – 2013. – № 9 (52) – С. 34.
9. Васильчук, И. В. Возможности рентгенологического исследования

обструктивных нарушений / И. В. Васильчук // Современные возможности рентгенологического метода в диагностике заболеваний легких. – Л., 1983. – С. 57–59.

10. Веснин, А. Г. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно–двигательного аппарата: в 2 ч. / А. Г. Веснин, И. И. Семенов // Опухоли скелета. – СПб.: Невский Диалект, 2002. – Ч. 1. – 182 с.

11. Власов, П. В. Рентгенодиагностика диффузных и диссеминированных заболеваний легких / П. В. Власов // Мед. визуал. – 2005. – № 5. – С. 57–73.

12. Диссеминированные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 480 с.

13. Дмитриева, Л. Н. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / Л. И. Дмитриева, Е. И. Шмелев, И. Е. Степанян // Вестн. рентгенол. – 2000. – №2. – С. 7–17.

14. Илькович, М. М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 1. / М. М. Илькович // Consilium Medicum. – 2014. – №1. – С. 4–7.

15. Илькович, М. М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 2. / М. М. Илькович // Consilium Medicum. – 2014. – №1. – С. 7–9.

16. Интерстициальные заболевания легких: рук. для врачей / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб.: Нормиздат, 2005. – 560 с.

17. Картавова, В. А. Рентгенодиагностика муковисцидоза легких у детей и взрослых / В. А. Картавова, О. Л. Кевеш, Т. Е. Гембицкая // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1987. – № 3. – С. 27–32.

18. Касаткин, Ю. Н. Остеосцинтиграфия при системных поражениях опорно–двигательного аппарата: параметры нормы, проблемы визуализации и анализа / Ю. Н. Касаткин, В. В. Поцыбина, Д. И. Левчук // Радиол. – практика. – 2003. – № 3. – С. 31–37.

19. Королюк, И. П. Рентгеноанатомический атлас скелета (норма,

варианты, ошибки интерпретации). – 2-е изд. перераб. и доп. / И. П. Королюк. – М.: Видар–М, 2008. – 192 с.

20. Котляров, П. М. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких. Часть 1 / П. М. Котляров, А. Л. Юдин, С. Г. Георгиади // Мед. визуал. – 2003. – № 4. – С. 20–28.

21. Котляров, П. М. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких. Часть 2 / П. М. Котляров, А. Л. Юдин, С. Г. Георгиади // Мед. визуал. – 2004. – № 1. – С. 34–40.

22. Котляров, П. М. Рентгенологическая диагностика различных видов идиопатических пневмоний / П. М. Котляров, С. Г. Георгиади // Мед. визуал. – 2002. – № 3. – С. 46–51.

23. Мищенко, А. В. Опыт болюсного контрастного усиления при мультиспиральной компьютерной томографии у онкологических больных, получающих химиотерапию / А. В. Мищенко, А. А. Локшина, Т. Л. Дышлюк // Мед. визуал. – 2012. – № 2. – С. 86–90.

24. Новикова, Л. Н. Гистиоцитоз X легких (клинический случай подострого течения у взрослых) / Л. Н. Новикова, Д. В. Дзадзуа, М. Ю. Каменева и соавт. // Болезни органов дыхания. – 2010. – № 1. – С. 77–85.

25. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Учебное пособие: в 2 т. / М. Прокоп, М. Галански. – М.: МЕДпресс–информ, 2006. – Т. 2. – 789 с.

26. Респираторная медицина. Руководство для врачей: в 2 т. / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – Т.1. – 816 с.

27. Сперанская, А. А. Возможности лучевой диагностики в оценке опухолевой патологии у больных с интерстициальными заболеваниями легких / А. А. Сперанская, А. В. Христолюбов, Л. Н. Новикова и соавт. // Торакальная радиология: Сб. тр. конгр. – СПб., 2012. – С. 444–445.

28. Сперанская, А. А. Интерстициальные заболевания легких осложненные присоединением воспалительных процессов: особенности лучевой диагностики / А. А. Сперанская, О. В. Лукина, Л. Н. Новикова и

соавт. // Медицинская Визуализация: Материалы Всерос. нац. конгр. лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2010. – С. 420.

29. Сперанская, А. А. Комплексное компьютерно–томографическое и радионуклидное исследование в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких: Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / А. А. Сперанская. – СПб., 2013. – 36 с.

30. Трофимова, Т. Н. Современные стандарты анализа лучевых изображений: рук. для врачей / Т. Н. Трофимова, А. В. Мищенко, Б. А. Миньков и соавт.; под ред. Т. Н. Трофимовой. – СПб.: ООО «РИП–СПБ», 2017. – 300 с.

31. Труфанов, Г. Е. Радиационная безопасность рентгенологических исследований / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, В. Н. Малаховский. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2007. – 104 с.

32. Труфанов, Г. Е. Рентгеновская компьютерная томография: рук. для врачей / Г. Е. Труфанов, С. Д. Рудь. – СПб.: Фолиант, 2008. – 1090 с.

33. Тюрин, И. Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений при КТ / И. Е. Тюрин. – СПб.: ЭЛБИ–СПб, 2003. – 371 с.

34. Тюрин, И. Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений при КТ / И. Е. Тюрин // Торакальная радиология: Сб. тр. конгр. – СПб., 2012. – С. 281–290.

35. Хоменко, А. Г. Рентгенологическая диагностика гистиоцитоза / А. Г. Хоменко, Л. И. Дмитриева, Х. Г. Хинкель // Тер. архив. – 1988. – № 10. – С. 132–135.

36. Чучалин, А. Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 800 с.

37. Шмелев, Е. И. Лучевая диагностика ИЗЛ / Е. И. Шмелев // Вестн. рентгенол. – 2002. – № 2. – С. 23–34.

38. Юдин, А. Л. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний / А. Л. Юдин, Н. И. Афанасьева, Ю. А. Абович // Мед. визуал. – 2002. – № 4. – С. 40–48.

39. Abbott, G. F. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / G. F. Abbott, M. L. Rosado-de-Christenson, T. J. Franks et al. // *Radiographics*. – 2004. – Vol. 24. – P. 821–841.
40. Abbott, G.F. Imaging of small airways disease / G. F. Abbott, M. L. Rosado-de-Christenson, S.E. Rossi // *J thorac imag*. – 2009. – Vol. 24. – P. 285–298.
41. Abehsera, M. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function / M. Abehsera, D. Valeyre, P. Grenier // *Am j roentgenol*. – 2000. – Vol. 174. – P. 1751–1757.
42. Akira, M. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings / M. Akira, Y. Inoue, M. Kitaichi // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – P. 271–279.
43. Aquino, S. L. Lung cysts associated with honeycombing change in size on expiratory CT scans / S. L. Aquino, W. R. Webb, C. J. Zoloudek // *Am j roentgenol*. – 1994. – Vol. 162 (3). – P. 583–584.
44. Arakawa, H. Pulmonary malignancy in silicosis: factors associated with radiographic detection / H. Arakawa, H. Shida, Y. Saito // *Eur j radiol*. – 2009. Vol. 69, № 1. – P. 80–86.
45. Aubry, M. C. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a man / M. C. Aubry, J. L. Myers, J. H. Ryu // *Am j resp crit care med*. – 2000. – Vol. 162. – P. 749–752.
46. Auerswald, U. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X / U. Auerswald, J. Barth, H. Magnussen // *Lung*. – 1991. – Vol. 169 (6). – P. 305–309.
47. Badalian-Very, G. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis / G. Badalian-Very, L. A. Vergilio, B. A. Degar // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 1919–1923.
48. Battista, G. Ground-glass opacity: interpretation of high-resolution CT findings / G. Battista, C. Sassi, M. Zompatori // *Radiol med*. – 2003. – Vol. 106, № 5–6. – P.425–443.

49. Beigelman–Aubry, C. Multi–detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease / C. Beigelman–Aubry, C. Hill, A. Guibal // *Radiographics*. – 2005. – Vol. 25. – P. 1639–1652.
50. Bernstein, S. M. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? / S. M. Bernstein, J. D. J. Newell, D. Adamczyk // *Am j resp crit care med*. – 1995. – Vol. 152. – P. 2138–2143.
51. Bhalla, M. Diffuse lung disease: assessment with helical CT–preliminary observations of the role of maximum and minimum intensity projection images / M. Bhalla, D.P. Naidich, G. McGuinness // *Radiology*. –1996. –Vol. 200. – P. 341–347.
52. Bilgici, A. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis / A. Bilgici, H. Ulusoy, O. Kuru // *Rheumatol int*. – 2005. – Vol. 25. – P. 429–435.
53. Bittmann, I. Lymphangioliomyomatosis: recurrence after single lung transplantation / I. Bittmann, T. B. Dose, C. Muller // *Hum pathol*. – 1997. – Vol. 26. – P. 1420–1423.
54. Bottaro, L. Pulmonary sarcoidosis: atypical HRCT features and differential diagnostic problems / L. Bottaro, L. Calderan, D. Dibilio et al. // *Radiol med*. – 2004. – Vol. 107, № 4. – P. 273–85.
55. Brauner, M. W. Pulmonary histiocytosis X: Evaluation with high–resolution CT / M. W. Brauner, P. Grenier, M. M. Mouelhi // *Radiology*. – 1989. – Vol. 172. – P. 255–258.
56. Brauner, M. W. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: Evolution of lesions on CT scans / M. W. Brauner, P. Grenier, K. Tijani // *Radiology*. – 1997. – Vol. 204. – P. 497–502.
57. Carrington, C. B. Lymphangioliomyomatosis. Physiologicpathologic–radiologic correlations / C. B. Carrington, D. W. Cugell, E. A. Gaensler // *Am rev resp dis*. – 1977. – Vol. 116. – P. 977–995.
58. Cascade, P. N. Ineffective use of radiology: the hidden cost / P. N. Cascade, E. W. Webster, E. A. Kazerooni // *Am j roentgenol*. – 1998. – Vol. 170. – P. 561–564.

59. Casolaro, M. A. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking / M. A. Casolaro, J. F. Bernaudin, C. Saltini et al. // *Am rev resp dis.* – 1988. – Vol. 137 (2). – P. 406–411.
60. Castaner, E. Disease affecting the peribronchovascular interstitium: CT findings and pathologic correlation / E. Castaner, X. Gallado, Y. Pallardo // *Curr probl diagn radiol.* – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 63–75.
61. Chaowalit, N. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis / N. Chaowalit, P. A. Pellikka, P. A. Decker et al. // *Mayo clin proc.* – 2004. – Vol. 79 (10). – P. 1269–1275.
62. Cleverley, J. R. Druginduced lung disease: high-resolution CT and histological findings / J. R. Cleverley, N. J. Screatton, M. P. Hioms // *Clin radiol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 292–299.
63. Cohen, M. D. Magnetic resonance imaging of inflammatory lung disorders: preliminary studies in children / M. D. Cohen, H. Eigen, P.H. Scott // *Pediatr pulmonol.* – 1986. – Vol. 2, № 4. – P. 211–217.
64. Colby, T. V. Histiocytosis X in the lung / T. V. Colby, C. Lombard // *Hum pathol.* – 1983. – Vol.14. – P.847–856.
65. Cortese, G. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage / G. Cortese, R. Nicali, R. Placido // *La radiol med.* – 2008. – Vol. 113, № 1. – P. 16–28.
66. Cottin, V. Hemorragis alveolaires / V. Cottin, F. Lebargy // *Rev mai resp.* – 2006. – Vol. 23. – P. 5828–5830.
67. Cottin, V. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome / V. Cottin, J. Le Pavec, G. Prevot // *Eur resp j.* – 2010. – Vol. 35. – P. 105–111.
68. Cottin, V. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema / V. Cottin, J. F. Cordier // *Chest.* – 2009. – Vol.136. – P. 1–2.
69. Crausman, R. S. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and

exercise pathophysiology / R. S. Crausman, C. A. Jennings, R. M. Tuder // *Am j resp crit care med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 426–435.

70. Crausman, R. S. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis / R. S. Crausman, D. A. Lynch, R. L. Mortenson // *Chest.* – 1996. – Vol.109. – P. 131–137.

71. Daniels, C. E. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? / C. E. Daniels, J. R. Jett // *Curr opin pulm med.* – 2005. – Vol.11. – P. 431–437.

72. Davies, C. W. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function / C. W. Davies, A. D. Tasker, S. P. Padley // *Clin radiol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 217–221.

73. Dawn, S. K. Multidetector–row spiral computed tomography in the diagnosis of thoracic diseases / S. K. Dawn, M. B. Gotway, W. R. Webb // *Resp care.* – 2001. – Vol. 46. – P. 912–921.

74. Delobbe, A. Determinants of survival in pulmonary Langerhans'cell granulomatosis (histiocytosis X) / A. Delobbe, J. Durieu, A. Dukamel // *Eur resp j.* – 1996. – Vol. 9. – 2002–2006.

75. Diederich, S. Management of the incidental pulmonary nodule / S. Diederich // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 23–28.

76. Diederich, S. Screening of lung cancer current data / S. Diederich // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 8–23.

77. Egeler, R. M. Association of Langerhans' cell histiocytosis with malignant neoplasms / R. M. Egeler, J. P. Neglia, D. M. Pucetti // *Cancer.* – 1993.–Vol. 71. – P. 865–873.

78. Engeler, C. E. Ground–glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high–resolution CT / C. E. Engeler, J. H. Tashjian, S. W. Trenkner // *Am j roentgenol.* – 1993. – Vol. 160. – P. 249–251.

79. Engeler, C. E. Volumetric high–resolution CT in the diagnosis of interstitial lung disease and bronchiectasis: diagnostic accuracy and radiation dose / C. E. Engeler, J. H. Tashjian, C. M. Engeler // *Am j roentgenol.* – 1994. – Vol. 163. – P. 31–35.

80. Epier, G. R. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease / G. R. Epier, T. C. McLoud, E. A. Gaensler // *New engl j med.* – 1978. – Vol. 298. – P. 934–939.
81. Fartoukh, M. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X / M. Fartoukh, M. Humbert, F. Capron // *Am j resp crit care med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 216–223.
82. Favara, B. E. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society / B. E. Favara, A. C. Feller, M. Pauli // *Med pediatri oncol.* – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 157–166.
83. Flaherty, K. R. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias / K. R. Flaherty, W. D. Travis, T. V. Colby // *Am j resp crit care med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1722–1727.
84. Flaherty, K. R. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications / K. R. Flaherty, E. L. Thwaite, E. A. Kazerooni // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 143–148.
85. Foucher, P. Drugs that may injure the respiratory system / P. Foucher, M. Biour, J. P. Blayac // *Eur resp j.* – 1997. – Vol.10. – P. 265–279.
86. Franquet, T. Interstitial lung diseases / T. Franquet // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 32–39.
87. Franquet, T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-aids immunocompromised patients / T. Franquet // *Eur radiol.* – 2006. – Vol.16. – P.707–718.
88. Franquet, T. Viral pulmonary infections: HRCT findings / T. Franquet // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 2832.
89. Fujita, J. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis / J. Fujita, T. Yoshinouchi, Y. Ohtsuki // *Ann rheum dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 281–283.
90. Fukushima, A. Application of an artificial neural network to highresolution CT: usefulness in differential diagnosis of diffuse lung disease / A.

Fukushima, K. Ashizawa, T. Yamaguchi // *Am j roentgenol.* –2004. – Vol.183. –P. 297–305.

91. Gaensler, E. A. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients / E. A. Gaensler, C. B. Carrington // *Ann thorac surg.* – 1980. –Vol. 30. – P. 411–426.

92. Goh, N. S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system / N. S. Goh, S. R. Desai, S. Veeraraghavan // *Am j resp crit care med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 1248–1254.

93. Goldin, J. G. High resolution CT findings in scleroderma-related lung diseases: findings from Scleroderma Lung Study / J. G. Goldin, D. A. Lynch, D. C. Stollo // *Chest.* – 2008. – Vol.134. – P. 358–367.

94. Grenier, P. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT / P. Grenier, D. Valeyre, P. Cruzel // *Radiology.* – 1991. – Vol. 179 (1). – P. 123–132.

95. Grenier, P. Optimization of HRCT technique in interstitial lung disease / P. Grenier // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 39–46.

96. Hamada, K. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans cell granulomatosis / K. Hamada, S. Teramoto, N. Narita // *Eur resp j.* – 2000. – Vol. 15. – P. 421–423.

97. Handa, T. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis / T. Handa, S. Nagai, T. Hirai // *Respiration.* – 2009. – Vol. 77. – P. 273–281.

98. Hansell, D. M. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging / D. M. Hansell, A. A. Bankier, H. MacMahon // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246. – P. 697–722.

99. Hayashi, S. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis / S. Hayashi, M. Tanaka, H. Kobayashi // *J rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 260–269.

100. Hennebicque, A. S. CT findings in severe thoracic sarcoidosis / A. S. Hennebicque, H. Nunes, P. Y. Brillet // *Eur radiol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 23–30.

101. Hirschmann, J. V. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review / J. V. Hirschmann, S. N. Pipavath, J. D. Godwin // *Radiographics*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1921–1938.

102. Hubbard, R. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study / R. Hubbard, A. Venn, S. Lewis // *Am j resp crit care med*. – 2000. – Vol. 161. – P. 5–8.

103. Hunninghake, G. W. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia / G. W. Hunninghake, D. A. Lynch, J. R. Galvin // *Chest*. – 2003. – Vol. 124. – P. 1215–1223.

104. Im, J.-G. Ground-glass opacity nodules on chest CT: clinical implications / J.-G. Im // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 53–60.

105. Johkoh, T. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings / T. Johkoh, H. Itoh, N.L. Muller // *Radiology*. – 1999. – Vol. 211. – P. 155–160.

106. Jonson, S. R. ERS guidelines for the diagnosis and management of Lymphangiomyomatosis / S. R. Jonson // *Eur resp j*. – 2010. – Vol. 35. – P. 14–28.

107. Каuczor, H. Functional imaging of pulmonary hypertension / H. Каuczor // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 66–72.

108. Каuczor, H. MRI of the lung how do it / H. Каuczor // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 60–66.

109. Kawel, N. Effect of slab thickness on the CT detection of pulmonary nodules: use of sliding thin-slab maximum intensity projection and volume rendering / N. Kawel, B. Seifert, M. Luetolf // *Am j roentgenol*. – 2009. – Vol. 192. – P. 1324–1329.

110. Keijzers, R. G. M. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis / R. G. M. Keijzers, J. M. van den Heuvel, J. S. Grutters // *J nucl med mol imag*. – 2011. – Vol. 55. – P. 66–71.

111. Kim, H. J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: High-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT / H. J. Kim,

K. S. Lee, T. Johkoh // *Eur radiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1406–1415.

112. Kishi, K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis / K. Kishi, S. Homma, A. Kurosaki // *J comput assist tomogr.* – 2006. – Vol. 30. – P. 95–99.

113. Klein, J. S. CT-guided transthoracic needle biopsy in the diagnosis of sarcoidosis / J. S. Klein, A. Johnson, E. Watson // *J thorac imag.* – 2009. – Vol. 24. – P. 23–30.

114. Kligerman, S. J. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations / S. J. Kligerman, S. Groshong, K. K. Brown // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – P. 73–87.

115. Komp, D. M. Historical perspectives of Langerhans cell histiocytosis / D. M. Komp // *Hematol oncol clin North Am.* – 1987. – Vol. 1 (1). – P. 9–21.

116. Koyama, M. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients / M. Koyama, T. Johkoh, O. Honda // *Am j roentgenol.* – 2003. – Vol. 180 (3). – P. 827–835.

117. Krajicek, B. J. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis / B. J. Krajicek, J. H. Ryu, T. E. Hartman et al. // *Chest.* – 2009. – Vol. 135 (6). – P. 1542–1549.

118. Lacronique, J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X a report based on 50 adult cases / J. Lacronique, C. Roth, J. P. Battesti // *Thorax.* – 1982. – Vol. 32. – P.104–107.

119. Lee, H. J. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings / H. J. Lee, J. G. Im, J. M. Ahn // *J comput assist tomogr.* – 1996. – Vol. 20. P. 979–982.

120. Lee, K. S. Pulmonary tuberculosis / K. S. Lee // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 72–79.

121. Leswick, D. A. Radiation cost of helical high-resolution chest CT / D. A. Leswick, S. T. Webster, B. A. Wilcox // *Am j roentgenol.* – 2005. – Vol. 184. – P. 742–745.

122. Lombard, C. M. Pulmonary histiocytosis X and carcinoma / C. M.

Lombard, L. J. Medeiros, T. V. Colby // *Arch pathol lab med.* – 1987. – Vol. 111. – P. 339–341.

123. Lorillon, G. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis / G. Lorillon, A. Bergeron, L. Detourmignies // *Am j resp crit care med.* – 2012. – Vol. 186 (9). – P. 930–932.

124. Lutterbey, G. Initial experience with lung–MRI at 3.0T: Comparison with CT and clinical data in the evaluation of interstitial lung disease activity / G. Lutterbey, C. Grohe, J. Gieseke // *Eur j radiol.* – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 256–261.

125. Mayo, J. R. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique / J. R. Mayo // *J thorac imag.* – 2009. – Vol. 24. – P. 252–259.

126. Mayo, J. R. High–resolution CT of the chest: radiation dose / J. R. Mayo, S. A. Jackson, N. L. Muller // *Am j roentgenol.* – 1993. – Vol. 160. – P. 479–481.

127. Maziak, D. E. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangiomyomatosis / D. E. Maziak, S. Kesten, D. C. Rappaport // *Eur resp j.* – 1996. – Vol. 9. – P. 402–405.

128. McLoud Theresa, C. *Thoracic Radiology The Requisites.* / C. McLoud Theresa, P. M. Boiselle. – Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2010. – P. 422.

129. Mogulkoc, N. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation / N. Mogulkoc, A. Veral, P. W. Bishop // *Chest.* – 1999. – Vol. 115 (5). – P. 1452–1455.

130. Nair, A. High–resolution computed tomography features of smoking–related interstitial lung disease / A. Nair, D. M. Hansell // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 59–71.

131. Nine, J. S. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation / J. S. Nine, S. A. Yousem, I. L. Paradis // *J heart lung transplant.* – 1994. – Vol. 13. – P. 714–719.

132. Nishino, M. Volumetric expiratory HRCT of the lung: clinical applications / M. Nishino, G. R. Washko, H. Hatabu // *Radiol clin North Am.* – 2010. – Vol. 48.

– P. 177–183.

133. Nowers, K. Approach to ground–glass opacification of the lung / K. Nowers, J. D. Rasband, G. Berges // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2002. – Vol. 23. – P. 302–323.

134. Ohtsuki, Y. A rare case of coexistence of pulmonary adenocarcinoma with Langerhans' cell histiocytosis / Y. Ohtsuki, M. Uomoto, Y. Hachisuka // *Med mol morphol.* – 2008. – Vol.41, № 3. – P. 175–178.

135. Parra, E. R. Inflammatory cell phenotyping of the pulmonary interstitium in idiopathic interstitial pneumonia / E. R. Parra, R. A. Kairalla, C. R. Ribeiro de Carvalho // *Respiration.* – 2007. – Vol. 74, № 2. – P. 159–169.

136. Pavelic, J. Common acute lymphoblastic leukemia Ph+ following Langerhans cell histiocytosis in a multi–malformed child with INV: case report / J. Pavelic, S. Culic, V. Culic // *Acta med Okayama.* – 2010. – Vol. 64, № 4. – P. 263–265.

137. Quadrelli, S. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? / S. Quadrelli, L. Molinari, L. Ciallella // *Respiration.* – 2010. – Vol. 79. – P. 32–37.

138. Raghu, G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer / G. Raghu, F. Nyberg, G. Morgan // *Brit j cancer.* – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 3–10.

139. Rajasekaran, A. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years / A. Rajasekaran, D. Shovlin, V. Saravanan // *J rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1250–1253.

140. Remy–Jardin, M. High–resolution computed tomography techniques in diffuse parenchymal lung disease and their application to clinical practice / M. Remy–Jardin, P. Dumont, J. Remy // *Semin resp crit care med.* – 2003. – Vol. 24. – P. 333–346.

141. Remy–Jardin, M. Importance of ground–glass attenuation in chronic

diffuse infiltrative lung disease: pathologic–CT correlation / M. Remy–Jardin, F. Giraud, J. Remy // *Radiology*. – 1993. – Vol. 189. – P. 693–698.

142. Remy–Jardin, M. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease / M. Remy–Jardin, P. Campistron, A. Amara // *J comput assist tomogr*. – 2003. – Vol. 27. – P. 266–273.

143. Ryu, J. H. Cystic and cavitory lung diseases: focal and diffuse / J. H. Ryu, S. J. Swensen // *Mayo clin proc*. – 2003. – Vol. 78. – P. 744–752.

144. Ryu, J. H. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: what are the important questions? / J. H. Ryu, T. Bongartz, E. L. Matteson // *Arth rheum*. – 2005. – Vol. 53. – P. 488–490.

145. Sari, H. S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis / H. S. Sari, E. S. Yi, G. S. Nowakowski et al. // *Orphanet j care dis*. – 2012. – Vol. 19. – P. 7–16.

146. Schmidt, S. L. Diagnosing fibrotic lung disease: when is highresolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? / S. L. Schmidt, B. Sundaram, K. R. Flaherty // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14. – P. 934–939.

147. Schonfeld, N. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X / N. Schonfeld, W. Frank, S. Wenig // *Respiration*. – 1993. – Vol. 60 (1). – P. 38–44.

148. Seely, J. M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comparative study of computed tomography in children and adults / J. M. Seely, S. Sr. Salahudeen, A. T. Cadaval–Goncalves // *J thorac imag*. – 2012. – Vol. 27, Is. 1. – P. 65–70.

149. Shin, K. M. Prognostic determinants among clinical, thin–section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study / K. M. Shin, K. S. Lee, M. P. Chung // *Radiology*. – 2008. – Vol. 249. – P. 328–337.

150. Silva, C. I. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thinsection CT / C. I. Silva, N. L. Muller, D. A. Lynch // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246. – P. 288–297.

151. Silva, C. I. Idiopathic interstitial pneumonias / C. I. Silva, N. L. Muller // *J thorac imag.* – 2009. – Vol. 24. – P. 260–273.
152. Stollo, D. Imaging Lung Disease in Systemic Sclerosis / D. Stollo, J. Goldin // *Curr rheumatol rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 156–161.
153. Suga, K. Automated breath–hold perfusion SPECT/CT fusion images of the lungs / K. Suga, Y. Kawakami, H. Iwanaga // *Am j roentgenol.* – 2007. – Vol. 189, № 2. – P. 455–463.
154. Sumikawa, H. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival / H. Sumikawa, T. Johkoh, T. V. Colby // *Am j resp crit care med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 433–439.
155. Sumikawa, H. Computed tomography values calculation and volume histogram analysis for various computed tomographic patterns of diffuse lung diseases / H. Sumikawa, T. Johkoh, S. Yamamoto // *J comput assist tomogr.* – 2009. – Vol. 33. – P. 731–738.
156. Sumikawa, H. Nonspecific interstitial pneumonia: histologic correlation with high–resolution CT in 29 patients / H. Sumikawa, T. Johkoh, K. Ichikado // *Eur j radiol.* – 2009. – Vol. 70. – P. 35–40.
157. Sundaram, B. Accuracy of highresolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings / B. Sundaram, B. H. Gross, F. J. Martinez // *Am j roentgenol.* – 2008. – Vol. 191. – P. 1032–1039.
158. Sundaram, B. Multidetector High–resolution Computed Tomography of the Lungs Protocols and Applications / B. Sundaram, A. R. Chughtai, E. Kazerooni // *J thorac imag.* – 2010. – Vol. 25. – P. 125–141.
159. Sundaram, B. Reader accuracy and confidence in diagnosing diffuse lung disease on high–resolution computed tomography of the lungs: impact of sampling frequency / B. Sundaram, B. H. Gross, E. Oh // *Acta radiol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 870–875.
160. Sverzellati, N. Biopsy–proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin–section CT diagnoses / N. Sverzellati, A. U. Wells, S. Tomassetti // *Radiology.* – 2010. – Vol. 254. – P. 957–964.

161. Sverzellati, N. High-resolution computed tomography in the diagnosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis / N. Sverzellati, M. De Filippo, T. Bartalena // *Eur radiol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 88.
162. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis / A. Tazi, P. Soler, A. J. Hance // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 405–417.
163. Tazi, A. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / A. Tazi, K. Marc, S. Dominique // *Eur resp j.* – 2012. – Vol. 40. – P. 905–912.
164. Travis, W. D. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases / W. D. Travis, Z. Borok, J. H. Roum // *Am j surg pathol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 971–986.
165. Tzilas, V. Prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis / V. Tzilas, A. Koti, D. Papandrinopoulou // *Am j med sci.* – 2009. – Vol. 338. – P. 481–485.
166. Van der Bruggen-Bogaarts, B. A. Radiation exposure in standard and high-resolution chest CT scans / B. A. Van der Bruggen-Bogaarts, J. J. Broerse, J. W. Lammers // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 113–115.
167. Vassallo, R. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults / R. Vassallo, J. H. Ryu, D. R. Schroeder // *New engl j med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 484–490.
168. Vassallo, R. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis / R. Vassallo, J. H. Ryu, T. V. Colby // *New engl j med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1969–1978.
169. Vassallo, R. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations / R. Vassallo, E. A. Jensen, T. V. Colby // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1199–1205.
170. Vassallo, R. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases / R. Vassallo, J. H. Ryu // *Clin chest med.* – 2012. – Vol. 33. – P. 165–178.
171. Verschakelen, J. A. HRCT in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / J. A. Verschakelen, W. De Wever, J. Coolen // *Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.* – СПб., 2012. – С. 98–104.

172. Verschakelen, J. A. HRCT in small airways disease / J. A. Verschakelen, W. De Wever, J. Coolen // Торакальная радиология: Сб. тр. конгр.— СПб., 2012. – С. 104–113.

173. Verschakelen, J. A. The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease / J. A. Verschakelen // Pulmonary med. – 2010. – Vol.16. – P. 503–510.

174. Webb, W. R. High-resolution CT of the Lung 4th Edn / W. R. Webb, N. L. Muller, D. P. Naidich. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 368–381.

175. Webb, W. R. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. In: High-resolution CT of the Lung 3rd Edn / W. R. Webb, N. L. Muller, D. P. Naidich. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 421–429.

176. Wells, A. U. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease / A. U. Wells // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 59–61.

177. Wells, A. U. High-resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung disease: a clinical perspective / A. U. Wells // Semin resp crit care med. – 2003. – Vol.24. – P. 347–356.

178. Yamasawa, H. Drug-induced pneumonitis associated with imatinib mesylate in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis / H. Yamasawa, Y. Sugiyama, M. Bando et al. // Respiration. – 2008. – Vol.75, № 3. – P. 350–354.

179. Yi, C. A. Multidetector CT of bronchiectasis: effect of radiation dose on image quality / C. A. Yi, K. S. Lee, T. S. Kim // Am j roentgenol. – 2003. – Vol. 181. – P. 501–505.