

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А.  
АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯКОВЛЕВА  
НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

КОМПЛЕКСНОЕ РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН-  
ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

14.00.13 – лучевая диагностика,  
лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание научной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Сперанская Александра Анатольевна

Санкт-Петербург  
2020

## Оглавление

С.

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (обзор литературы).....	12
1.1 Сведения об амиодарон-индуцированной легочной токсичности в структуре лекарственно-индуцированных заболеваний легких .....	12
1.2 Применение амиодарона в кардиологической практике, фармакодинамика, факторы риска, патогенез пневмотоксичности.....	13
1.3 Терминология .....	17
1.4 Формы амиодарон-индуцированной легочной токсичности, особенности клинико-морфологических характеристик, варианты течения и исхода процесса по данным литературы .....	20
1.5 Клинико-лабораторная диагностика амиодарон-индуцированной легочной токсичности.....	30
1.6 Современное состояние лучевой диагностики амиодарон- индуцированного поражения легких (РГ, КТ, КТ-АГ, ОФЭКТ) .....	35
1.7 Современные проблемы мониторирования состояния здоровья пациентов, принимающих амиодарон, по данным литературы .....	38
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....	40
2.2 Методы лучевого обследования пациентов .....	44
2.3 Статистический анализ.....	49
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ).....	51
3.1 Проявления острого/подострого амиодарон-индуцированного поражения легких (клинические проявления, КТ, ОФЭКТ) .....	51

3.2 Проявления хронического амиодарон-индуцированного поражения легких (клинические проявления, КТ, ОФЭКТ) .....	75
<b>ГЛАВА 4 ЛУЧЕВОЙ МОНИТОРИНГ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (КТ, ОФЭКТ, клинические проявления) .....</b>	<b>81</b>
4.1 Благоприятное течение и исход амиодарон-индуцированного поражения легких .....	83
4.2 Формирование фиброзных изменений при амиодарон-индуцированном поражении легких.....	90
4.3 Прогрессирующее течение при амиодарон-индуцированном поражении легких.....	95
4.4 Рецидивирующее течение амиодарон-индуцированного поражения легких.....	99
<b>ГЛАВА 5 ЛУЧЕВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (КТ, ОФЭКТ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ).....</b>	<b>104</b>
5.1 Сосудистая коморбидная патология легких у пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких .....	105
5.2 Другая (не сосудистая) коморбидная патология легких у пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.....	114
<b>ГЛАВА 6 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (характеристика контрольной группы пациентов, у которых не был установлен диагноз АИЛТ) .....</b>	<b>124</b>
<b>ГЛАВА 7 ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗНЫХ ИЗМНЕНИЙ В ЛЕГКИХ И ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ .....</b>	<b>138</b>
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АИЛТ .....</b>	<b>144</b>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	162
Приложение А. Список и данные пациентов .....	177

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) обусловлена ростом и распространенностью заболеваемости сердечно-сосудистой патологии во всем мире по данным ВОЗ, широким применением амиодарона зарубежом и в Российской Федерации в связи с доказанным эффективным антиаритмическим действием и ограниченным спектром альтернативных лекарственных средств (Anane C. et al., 2010; Roy D. et al., 2000).

По оценкам Северо-Американского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE) в 2000 году распространенность побочных эффектов в первый год применения амиодарона достигает 15%, а в случае длительной терапии – 50% (Goldschlager N. et al., 2000). Пневмотоксический эффект амиодарона (от 11,4% до 17%) существенно выше других возможных токсических эффектов (Ernawati D.K. et al., 2008; Jessurun G.A. et al., 2002).

В результате многокомпонентного механизма токсического повреждения амиодароном структуры легких клинические формы и лучевая семиотика АИЛТ разнообразны, сложны для интерпретации и требуют мультидисциплинарного подхода в диагностике и дифференциальной диагностике (Cottin V., 2019; Петров Д.В., Тюрин И.Е., 2018; Илькович М.М, 2016; Bader Al-Shammari et al., 2016; Black J.E., et al. 2009; Chung W.H., et al. 2001). Это определяет необходимость широкой осведомленности врачей кардиологической, пульмонологической практик и специалистов лучевой диагностики о возможных формах АИЛТ, вариантах течения и исхода процесса для своевременного определения тактики лечения и предотвращения летальных исходов у пациентов данной группы.

Существует проблема контроля состояния пациентов, находящихся на терапии амиодароном, с целью ранней диагностики возможных токсичных эффектов препарата (Ophir Lavon et al., 2009; Burgess C. et al., 2006; Stelfox H. T. et al., 2004). На настоящий момент нет единого алгоритма наблюдения за

пациентами с установленным диагнозом АИЛТ с помощью лучевых методов, которые являются ведущими и наиболее доступными для диагностики с учетом неспецифических клинико-лабораторных данных и опасности выполнения диагностических хирургических вмешательств.

### **Степень разработанности темы**

В литературе имеются работы, посвященные лучевой диагностике АИЛТ, однако, зачастую они носят противоречивый характер и имеют целью исследовать отдельные вопросы (наиболее часто, лучевую картину при манифестации процесса), не оценивая течение процесса в динамике, склонность к рецидивированию, обратимость выявленных изменений (Muhammad A. et al., 2016; Mankikiana J. et al., 2014; Lumer G.B. et al., 2014).

Нами не встречены публикации, посвященные нарушениям микроциркуляции в легких у пациентов с АИЛТ, лучевой оценке их распространенности и обратимости на фоне терапии, факторах риска возникновения сосудистых осложнений.

Нет единого мнения об алгоритме наблюдения пациентов с установленным диагнозом АИЛТ, сроках проведения и объеме контрольных лучевых исследований, необходимых для своевременной коррекции терапии.

### **Цель исследования**

Целью работы является определение возможностей комплексного рентгенорадиологического исследования в выявлении и оценке изменений в легких при динамическом наблюдении пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.

### **Задачи исследования**

1. Разработать семиотику острого/подострого амиодарон-индуцированного поражения легких по данным комплексного рентгенорадиологического исследования.

2. Разработать семиотику хронического амиодарон-индуцированного поражения легких по данным комплексного рентгенорадиологического исследования.

3. Оценить возможности современных методов лучевой диагностики (компьютерной томографии (КТ), однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)) при динамическом наблюдении пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.

4. Оценить возможности современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) в диагностике коморбидных процессов в легких на фоне амиодарон-индуцированного поражения легких.

5. Определить прогностические факторы для оценки вероятности неблагоприятного течения и формирования фиброзных изменений в легких при амиодарон-индуцированной легочной токсичности.

6. Разработать алгоритм применения лучевых методов для диагностики и наблюдения пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.

#### Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования обобщена КТ-семиотика различных форм АИЛТ (острой, подострой, хронической) с сопоставлением лучевых и клинико-функциональных данных. В работе показано, что применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) выявляет признаки АИЛТ, что позволяет в ряде случаев отказаться от выполнения диагностического оперативного вмешательства (биопсии легочной ткани).

Впервые в работе проанализирована диагностическая значимость лучевых методов (КТ, ОФЭКТ) в выявлении осложнений и сопутствующей патологии у пациентов с АИЛТ, оценке течения процесса при динамическом наблюдении.

На основании результатов исследования разработан алгоритм динамического наблюдения пациентов с АИЛТ, который включает методики КТ (высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ), функциональная ВРКТ,

компьютерно-томографическая ангиография (КТ-АГ)), радиоизотопные исследования (планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ).

На основании анализа лучевой симиотики различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности, анализа вариантов течения процесса и вариантов его исхода выявлены достоверные прогностические признаки неблагоприятного течения процесса, предикторы развития фиброзных изменений в легких.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены лучевые признаки острой, подострой и хронической форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности, знание которых необходимо для оценки степени активности процесса, своевременного выявления коморбидной патологии и, как следствие, выбора тактики лечения.

Разработанный алгоритм диагностики и рентгенорадиологического мониторинга пациентов с АИЛТ, в котором компьютерная томография выступает в качестве экспериментального метода первичного выявления процесса и динамического контроля на фоне проводимой терапии, содержит рекомендуемые сроки выполнения контрольных исследований и необходимый объем лучевых исследований (КТ-АГ, ОФЭКТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)) при осложненном и коморбидном течении АИЛТ. Алгоритм может быть использован в повседневной практике пульмонологов, рентгенологов с целью улучшения диагностики и снижения количества неблагоприятных случаев течения и исхода процесса.

Предложенные прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания и формирования фиброзных изменений в легких позволяют на ранних этапах выявлять пациентов с высоким риском их возникновения.

### Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения интерстициальных заболеваний легких.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное клинико-лучевое обследование 110 пациентов с известным анамнезом приема амиодарона и наличием патологического процесса в легких по данным лучевых методов исследования, находившихся на обследовании и лечении в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ретроспективный анализ архивных данных и проспективные исследования в период с 2007 по 2019 гг.).

#### Положения, выносимые на защиту

1. Компьютерная томография является высокоинформативным методом в диагностике острой, подострой и хронической форм АИЛТ, характеризующихся различными клинико-лучевыми и функциональными изменениями, знание которых необходимо для оценки степени активности процесса, оценки прогноза заболевания и, как следствие, выбора тактики лечения.

2. Применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) позволяет выявить признаки неблагоприятного течения АИЛТ, атипичные лучевые проявления, свидетельствующие о наличии коморбидной патологии, что позволяет своевременно скорректировать тактику лечения.

3. Динамическое наблюдение пациентов с АИЛТ необходимо осуществлять с помощью современных методов и методик лучевой диагностики (КТ, ВРКТ, КТ-АГ, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ) на основе разработанного алгоритма с выполнением контрольных исследований в адекватные сроки (оптимальный срок выполнения первого контрольного КТ-исследования – не позднее 3 месяцев от начала лечения).

#### Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью методов, использованных в исследовании (КТ, ОФЭКТ), количеством больных, включенных в исследование, и длительным динамическим клинико-лучевым наблюдением.

Результаты научного исследования были доложены и обсуждены на: Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (М., 2016, 2017, 2018); 26 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (СПб., 2016); Невском радиологическом форуме (СПб., 2015, 2016, 2017); постерной сессии ERS (Мадрид, 2019); IV Международном Конгрессе и Школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (СПб., 2016); научно-практических конференциях кафедры рентгенологии и радиационной медицины и кафедры пульмонологии ФГБУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (СПб., 2016-2019).

Разработанные алгоритмы диагностики и динамического наблюдения больных с разными формами АИЛТ внедрены в практическую работу НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, клиник пульмонологии №1, №2 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

### Публикация материалов

По теме диссертации автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и базы Scopus.

### Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи работы, обоснована актуальность темы диссертационного исследования, собран клинический материал и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, определены прогностические критерии возможного течения заболевания, влияющие на тактику ведения больных.

Анализ результатов исследований проведен совместно с клиницистами (пульмонологами, специалистами по функциональной диагностике) с обсуждением на клинико-рентгенологических конференциях и разборах кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

#### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, состоит из введения, семи глав (в том числе пяти глав собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 44 таблицами и 58 рисунками. Список литературы содержит 130 источников, из них 20 отечественных и 110 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (обзор литературы)

## 1.1 Сведения об амиодарон-индуцированной легочной токсичности в структуре лекарственно-индуцированных заболеваний легких

В настоящее время известно более 800 лекарственных средств, вызывающих лекарственно-индуцированные заболевания легких [8, 33, 82]. С развитием фармакологической промышленности список пневмотоксических препаратов с каждым годом дополняется, а широкая реклама и доступность медикаментов способствует увеличению числа случаев побочного токсического действия на легочную ткань.

По данным различных авторов, лекарственно-индуцированные заболевания легких составляют до 2,5-3% в структуре всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), внегоспитальная заболеваемость достигает 5%, возрастая у госпитализированных больных до 15% [39, 44, 84, 115].

Согласно международной классификации болезней 10 пересмотра, осложнениями лекарственной терапии (лекарственно-обусловленные заболевания) являются неблагоприятные реакции при правильном назначении и введении лекарств (Y40-Y59), не включая передозировку, прием по ошибке или неправильное назначение лекарственного средства (X40-X44) [13].

Впервые лекарственное поражение легких описано W. Osler в 1882 г. у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся в результате приема опиатов. В 1986 г. Н.В. Путовым и М.М. Ильковичем введено понятие «токсического фиброзирующего альвеолита» как патологического фиброзирующего процесса в легких, возникающего при токсическом воздействии химических веществ, в том числе, лекарственных препаратов [16].

Французский токсиколог профессор Филипп Камю из университета Дижона опубликовал большое количество исследований, касающихся побочных

воздействий на легкие различных веществ и медикаментов, создал всемирно известный сайт [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) для доступности актуальных данных, чтобы сделать возможной быструю диагностику и лечение часто молниеносно протекающих пульмонологических осложнений. Ресурс данного сайта дает возможность найти информацию о симптомах интоксикации при передозировке лекарственных средств, информацию о побочных воздействиях, а также об их частоте [33].

## 1.2 Применение амиодарона в кардиологической практике, фармакодинамика, факторы риска, патогенез пневмотоксичности

Амиодарона гидрохлорид – это антиаритмический препарат III класса по классификации E.M.V.Williams (1984г), использующийся с 1967г с целью купирования угрожающих жизни пароксизмальных нарушений сердечного ритма. При использовании с целью купирования пароксизмальных нарушений ритма применяются, как правило, различные инъекционные схемы терапии (высокие дозы), а после проведения фармакологической кардиоверсии назначается пероральный прием амиодарона с постепенным снижением дозы до поддерживающих значений [20]. Также в кардиологической практике амиодарон используется с целью профилактики пароксизмальных тахиаритмий и, соответственно, с целью снижения потенциального риска внезапной смерти [107]. У пациентов, для которых выбрана стратегия контроля ритма, чаще всего используются таблетированные низкодозовые схемы 600–800 мг/сут, разделенные на несколько приемов, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сут [12].

По данным различных исследований, по сравнению с другими классами антиаритмических средств (сotalол, пропафенон) амиодарон обладает более высокой эффективностью у 60% пациентов [24, 127].

По данным D. Roy et al. (2000), применение амиодарона снижало риск развития рецидива фибрилляции предсердий на 28%, увеличивало

продолжительность периода до рецидива (более 468 дней в группе амиодарона, 98 дней в группе сotalола/пропафенона), снижало необходимость в имплантации кардиостимулятора в 2 раза по сравнению с группой пациентов, принимавших сotalол/пропафенон [104].

Таким образом, на настоящий момент амиодарон занимает ведущие позиции в антиаритмической терапии для купирования и предупреждения фибрилляции предсердий.

Амиодарон – йодсодержащий жирорастворимый препарат, основной метаболит которого (дезэтиламиодарон) накапливается в высоких концентрациях в жировой, мышечной ткани, печени, легких, коже и селезенке [21]. Период полувыведения амиодарона в результате замедленного высвобождения препарата из богатых липидами тканей может колебаться и в среднем составляет около 58 дней, а, по данным Vassallo P. et al (2007), окончательное выведение препарата может достигать 142 дней [106, 124]. Это может приводить к тому, что АИЛТ будет прогрессировать, несмотря на прекращение терапии, а рецидив АИЛТ может произойти через длительное время после прекращения приема препарата, особенно если кортикостероидная терапия уменьшена слишком быстро [82].

Основной антиаритмический эффект амиодарона достигается благодаря удлинению интервала QT. Его антиаритмический эффект носит сложный характер, объединяющий в себе эффекты антиаритмических препаратов I класса (удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, атрио-вентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, добавочных путей проведения возбуждения) и IV класса (тормозит медленную (диастолическую) деполяризацию мембранны клеток синусового узла, вызывая брадикардию, угнетает атрио-вентрикулярное проведение). Амиодарон обладает собственным антиадренергическим эффектом, особенно при внутривенном введении [20].

Впервые пневмотоксический эффект амиодарона описан Rotmensch в 1980 г. [46]. В дальнейшем начались работы по изучению механизмов возникновения пневмотоксичности, её возможных форм и на настоящий момент, по данным

различных авторов, АИЛТ занимает от 2 до 15% в структуре всех лекарственно-индуцированных заболеваний легких [4, 16].

По данным опубликованного в 2000 году Северо-Американским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE) руководства по использованию амиодарона, распространность побочных эффектов в первый год применения препарата составляла 15% и возрастала до 50% в случае длительной терапии [55]. По данным Siddoway L. F. et al. (2003), пневмотоксический эффект амиодарона достигает 17% и занимает первое место из всех возможных побочных эффектов (токсическое действие на щитовидную железу в виде гипотиреоза и гипертиреоза составляет 6% и 2% соответственно, поражение печени около 1%) [107]. По данным других авторов, легочная токсичность была третьей наиболее частой побочной реакцией и достигала 11,4% [48].

Длительность приема амиодарона является фактором, влияющим на риск возникновения амиодарон-индуцированных изменений в легких, который при длительном применении (до 5 лет) возрастает до 90% [17, 58, 64]. Другие исследования определяют самый высокий риск возникновения токсичности в течение первых 12 месяцев приема, а в последующем возможность развития АИЛТ сохраняется благодаря кумулятивному действию амиодарона [46, 81]. По результатам исследования Dusman R.E. et al. (1990) не зафиксировано ни одного случая возникновения АИЛТ спустя 60 месяцев от начала терапии амиодароном [46].

В большом количестве работ исследователи отмечают корреляцию риска возникновения АИЛТ и возраста пациента. По данным Ernawati D. K. et al (2008), у пациентов в возрасте более 60 лет на терапии амиодароном в течение 6-12 месяцев был определен высокий риск развития АИЛТ [48].

На данный момент не существует единственной теории повреждающего действия амиодарона, которая объясняет разнообразие возможных изменений в легких. Механизм токсического воздействия амиодарона многокомпонентен и, в первую очередь, включает в себя прямое повреждающее действие с разрушением

альвеолоцитов 2 типа и развитием клеточного фосфолипидоза. Однако, в литературе встречаются данные о том, что легочный фосфолипидоз присутствует у большинства больных с токсическими изменениями в легких, но в то же время может присутствовать и у пациентов с отсутствием доказательств какой-либо легочной дисфункции [82].

Интересным представляется исследование Bader Al-Shammari et al. (2016), проведенное в условиях лабораторного эксперимента на мышах. Ежедневное внутрибрюшинное введение амиодарона (80 мг/кг/день) в течение одного, двух, трех и четырех недель привело к значительному снижению массы тела животных, которые отреагировали негативно на терапию амиодароном. В то же время значительное увеличение веса легких, увеличение показателя легкие/коэффициент массы тела и значительное увеличение общего количества клеток в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) (в большей степени лейкоцитов) свидетельствовали о начале отека легких, который сопровождался воспалением [23]. Механизм формирования отека заключается в том, что амиодарон метаболизируется в арильный радикал, который может привести к появлению других активных форм кислорода [93, 125]. Активные формы кислорода вызывают повреждение эндотелия, ведущее к отеку, тромбозу и воспалению, а медиаторы воспаления в свою очередь участвуют в формировании фиброзных изменений [34].

В другом исследовании авторы рассматривают клеточный уровень механизмов повреждения при воздействии амиодарона и демонстрируют критическую роль макроаутофагии, особенно маркера LC3B, в регуляции гибели альвеолоцитов 2 типа в ответ на воздействие амиодарона; рассматривается также вопрос о том, что степень аутофагии связана со степенью фиброза легких [26, 79].

Akoun G.M, Cadranel J.L et al. (1991) в своей работе показали, что результаты исследования БАЛЖ были схожи у пациентов с АИЛТ и у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом вследствие вдыхания органической пыли [22]. Это может свидетельствовать о роли иммунологического клеточно-

опосредованного механизма при токсическом амиодарон-индуцированном поражении легких [26].

### 1.3 Терминология

В настоящее время остается дискутабельным вопрос терминологии и классификаций, которые должны быть использованы пульмонологами и специалистами компьютерной томографии, сталкивающимися с данной нозологией.

В 2013 г. опубликована обновленная классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), принятая Европейским Респираторным обществом (ERS) и Американским Торакальным обществом (ATS) [40, 117]. Все ИИП были разделены на три группы:

1. Большие ИИП (Major IP): идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), респираторный бронхиолит ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организующаяся пневмония и острая интерстициальная пневмония (ОСИП).

2. Редкие ИИП (Rare IP): лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) и идиопатический плевролегочный фиброэластоз.

3. Неклассифицируемые ИИП (Unclassifiable IP).

Данная классификация имеет цель упорядочить клинические, рентгенологические и морфологические проявления различных вариантов идиопатических интерстициальных процессов в легких, что зачастую затруднительно. Целесообразность данной классификации на настоящий момент активно обсуждается зарубежными и отечественными пульмонологами [5, 6]. Существуют работы по сопоставлению клинических, рентгенологических данных и заключений патоморфологов, где описываются некоторые несоответствия, например, в одном и том же биоптате могут быть встречены признаки двух видов интерстициальных пневмоний [9, 94]. На основании этих данных выдвигаются

гипотезы о том, что различные виды интерстициальных пневмоний (таких как обычная интерстициальная пневмония (ОИП), НСИП и др.) – это лишь разные стадии одного процесса [51].

Еще более открытым остается вопрос классификации и терминологии интерстициальных процессов в легких известной этиологии, в том числе корректность применения вышеуказанной классификации к медикаментозно обусловленным изменениям в легких.

Для рентгенолога, учитывая полиморфность патоморфологических изменений в легочной ткани и возможность одновременного наличия признаков процесса на разных стадиях (фиброз, воспаление), достаточно сложным является вопрос интерпретации интерстициальных изменений в легких с предположением той или иной формы интерстициальной пневмонии (ИП), увеличивая коэффициент несогласия рентгенологов и частоту ошибочных заключений.

Так, например, в иностранной литературе нам встретились публикации с упоминанием термина «гиперсенситивный пневмонит» (ГП) как одной из форм АИЛТ, который, на наш взгляд, не может быть использован. Согласно определению, «гиперсенситивный пневмонит» возникает в результате ингаляционного попадания токсико-аллергических агентов, что отражает суть морфологических находок при гистологическом исследовании и противоречит этиологии, патогенезу АИЛТ [108, 111].

Зарубежом для группы лекарственно-индуктированных изменений в легких используется термин «медикаментозная болезнь легких», но данный термин не может быть использован рентгенологом, так как является клиническим понятием. Также клинические понятия отражает международная классификация болезней 10 пересмотра (таблица 1).

Таблица 1 – Лекарственно-индуктированное поражение легких согласно МКБ 10

Код МКБ	Формулировка
J70	Респираторные состояния, вызванные другими внешними агентами
J70.0	Острые легочные проявления, вызванные радиацией
J70.1	Хронические и другие легочные проявления, вызванные радиацией

## Продолжение таблицы 1

J70.2	Острые интерстициальные легочные нарушения, вызванные лекарственными средствами
J70.3	Хронические интерстициальные легочные нарушения, вызванные лекарственными средствами
J70.4	Легочные интерстициальные нарушения, вызванные лекарственными средствами, неуточненные
J70.5	Респираторные состояния, вызванные другими уточненными внешними агентами
J70.6	Респираторные состояния, вызванные неуточненными внешними агентами

В «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и «НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», на базе которых выполнено данное исследование, длительное время используется другая классификация диссеминированных процессов в легких, предложенная проф. М.М. Ильковичем (2016). Согласно данной классификации, токсико-аллергические альвеолиты на различные агенты (в том числе АИЛТ) относятся к группе фиброзирующей болезни легких, приводящей к избыточному развитию соединительной ткани в легочной строме (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация диссеминированных процессов в легких (М.М. Илькович, 2016)

Группа заболеваний	Патологический процесс
Интерстициальные заболевания легких	<p>Фиброзирующая болезнь легких:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– идиопатический фиброзирующий альвеолит;</li> <li>– токсический фиброзирующий альвеолит;</li> <li>– экзогенный аллергический фиброзирующий альвеолит;</li> <li>– фиброзирующий альвеолит как синдром при ДБСТ;</li> <li>– синдром фиброзирующего альвеолита при хроническом активном гепатите.</li> </ul> <p>Грануломатозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– саркоидоз легких;</li> <li>– гистиоцитоз X;</li> <li>– диссеминированный туберкулез легких;</li> <li>– пневмокониозы;</li> <li>– пневмомикозы.</li> </ul>
Интерстициальные заболевания легких	<p>Системные васкулиты с поражением легких:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– грануломатоз Вегенера;</li> <li>– синдром Черджа-Стросс;</li> <li>– микроскопический полиангииит;</li> <li>- идиопатический гемосидероз легких.</li> </ul>
Болезни накопления	<ul style="list-style-type: none"> <li>- альвеолярный протеиноз;</li> </ul>

## Продолжение таблицы 2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- альвеолярный микролитиаз;</li> <li>- амилоидоз бронхолегочный;</li> <li>- остеопластическая пневмопатия.</li> </ul>
Легочные диссеминации опухолевой природы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- бронхиолоальвеолярный рак;</li> <li>- карциноматоз легких первичный и метастатический;</li> <li>- лимфангиолейомиоматоз легких;</li> <li>- эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких;</li> <li>- поражение легких при лимфогранулематозе, лейкозах.</li> </ul>

Данная классификация не отражает гистологические находки и КТ-паттерны при лекарственно-индуцированных изменениях в легких, однако объединяет в отдельную группу изменения в легких по этиологическому фактору, клинико-рентгенологическим проявлениям, течению процесса, что важно для выбора тактики ведения пациента. Кроме того, она является понятной и удобной для специалистов компьютерной томографии.

Таким образом, не до конца ясным и регламентированным является принцип формирования заключения врачом-рентгенологом и те вопросы, которое оно должно отражать, – включать ли нозологию интерстициального процесса, морфологическую форму и клинический вариант течения процесса, какая классификация должна быть использована.

1.4 Формы амиодарон-индуцированной легочной токсичности, особенности клинико-морфологических характеристик, варианты течения и исхода процесса по данным литературы

По данным литературы, частота возникновения острой легочной токсичности в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с АИЛТ выше после проведения хирургических вмешательств с применением наркоза (11% против 1,8% у больных, не получавших этот антиаритмический препарат), что обусловлено дополнительным оксидативным стрессом [42, 43, 74, 121]. Чаще всего такая форма легочной токсичности встречается в специализированных кардиологических центрах, где проводятся

кардиоваскулярные оперативные вмешательства у пациентов данной группы (протезирование клапанов, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование), а также после выполнения других оперативных вмешательств (часто пульмонэктомий) [50].

AECC (American-European Consensus Conference) определяет ОРДС как остро возникшую гипоксемию ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  мм рт. ст.) с двусторонними инфильтратами на передне-задней рентгенограмме грудной клетки, без признаков расширения левого предсердия. Был также описан новый общий подход – острая травма легкого с использованием аналогичных критериев, но с менее тяжелой гипоксемией ( $200 < \text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 300$  мм рт. ст.) [99].

С патологоанатомической точки зрения, большинство клинических случаев ОРДС гистологически будут иметь диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) (таблица 3) [45]. К другим видам гистологических изменений, встречающихся в клинически установленных случаях ОРДС, относятся острая эозинофильная пневмония, организующаяся пневмония (ОП), а также диффузное альвеолярное кровоизлияние [25, 99, 116].

В приведенных ниже таблицах представлены данные различных авторов, где указывается лекарственный этиологический фактор (в том числе амиодарон) как возможный для развития различных морфологических форм острой травмы легких (таблицы 3-6) [75, 116].

Таблица 3 – Потенциальные причины диффузного альвеолярного повреждения (modified from Katzenstein Travis et al. and Tomaschefske)

Группа патологий	Причина
Идиопатические	острая интерстициальная пневмония, синдром Хаммана-Рича)
Инфекционные	вирусные, бактериальные, грибковые пневмонии, сепсис
Травма	травма головы, жировая эмболия, негрудная травма, ожоги
Шок	
Ингаляционное повреждение	дым, газ, пар и др.
Медикаментозные реакции/поглощенные токсины	
Аспирация желудочного содержимого	

## Продолжение таблицы 5

Радиация	
Гематологические нарушения	диссеминированное внутрисосудистое свертывание, острое повреждение легких, ассоциированное с переливанием крови, тромбоцитопеническая пурпуря, лейкемия
Метаболические нарушения	панкреатит, анемия
Другие	воздушная эмболия, сердечно-легочное шунтирование, коллагеновые сосудистые заболевания

Таблица 4 – Вещества, способные вызвать эозинофилию

Ацетаминофен	Соли золота	Пеницилламин
Ацетилсалициловая кислота	Гидралазин	Пенициллин
<b>Амиодарон</b>	Имипрамин	Пентамидин
Амитриптилин	Инфликсимаб	Фенилбутазон
Ампициллин	Интерлейкин 2	Фенитоин
Ингибиторы АПФ	Йодсодержащий контраст	Прокарбазин
Блеомицин	Изониазид	Пронтосил
Каптоприл	Мапротилин	Пропранолол
Карбамазепин	Мефенезин	Пропилтиоурацил
Хлопромазин	Мезаламин	Пириметамин
Хлорохин	Метатрексат	Сертралин
Хлорпропамид	Миноциклин	Стрептомицин
Кломипрамин	Набуметон	Сульфасалазин
Кокаин	Напроксен	Тетрациклин
Кромолин натрия	Нилутамид	Тразодон
Дифенин	Нитрофуран	Толазамид
Флударабин	Пара-(4)-аминосалициловая кислота	Толбутамид L-триптофан

Таблица 5 – Потенциальные причины паттерна организующейся пневмонии (modified from Travis et al. and Cordier)

Группа причин	Причина
Идиопатические	Криптогенная организующаяся пневмония
Инфекции	Бактериальные (хламидия, легионелла, микоплазма, стафилококк, стрептококк) Вирусные (герпес, гепатит, грипп, парагрипп) Грибковые (пневмоциста, криптококк)
Медикаменты	5-аминосалициловая кислота, ацебутол, <b>амиодарон</b> , блеомицин, бусульфан, соли золота, сульфасалазин и др.
Коллагеновые сосудистые заболевания	Ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия, системная красная волчанка, идиопатическая воспалительная миопатия

Таблица 6 – Этиология и гистология диффузного альвеолярного кровоизлияния

Диффузное альвеолярное кровоизлияние	Диффузное альвеолярное кровоизлияние
<p>ИЛФ Синдром Гудспасчера Системная красная волчанка Нарушения свертывания Воздействие изоционата Пеницилламин <b>Амиодарон</b> Нитрофурантоин Митральный стеноз Подострый бактериальный эндокардит Полиэндокринный аутоиммунный синдром Множественная миелома</p>	<p>Трансплантация костного мозга Вдыхание кокаина Цитотоксическая терапия Системная красная волчанка Лучевая терапия ОРДС</p>

Отдельную, более сложную и противоречивую нишу занимает клиническая и лучевая диагностика амиодарон-индуцированных изменений в легких подострого и хронического течения.

В исследовании Ernawati D. K. et al. (2008), КТ органов грудной клетки выполнялась у всех пациентов, принимающих препарат, вне зависимости от наличия жалоб, однако только 32,4% пациентов отмечали появление клинических симптомов [48]. По результатам многочисленных публикаций, одышка различной степени выраженности и кашель являлись наиболее часто встречамыми жалобами, реже встречались температурные реакции (33-50%), причем чаще пациентами отмечалась субфебрильная температура, чем появление лихорадки [48, 65, 106]. Еще более редкой жалобой являлась боль в грудной клетке (6%), которая была обусловлена наличием плеврального выпота [48]. Таким образом, клинические проявления АИЛТ (одышка, кашель, повышение температуры, слабость, боль в грудной клетке и незначительная потеря веса) на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и возможной коморбидной патологии легких являются неспецифичными, невыраженными и характерными для многих патологических процессов. В результате этого пациенты не могут определить четкое начало жалоб, связь с приемом лекарственного средства, что

затрудняет клиническую диагностику манифестации процесса и начало своевременного лечения.

В литературе встречаются противоречивые данные о формах амиодарон-индуцированной легочной токсичности. Papiris S.A. et al. (2010) выделяет острые, подострые и хронические формы АИЛТ, проявляющиеся известными видами интерстициальных пневмоний (диффузное альвеолярное повреждение, диффузное альвеолярное кровоизлияние, ОП, НСИП и др.), эозинофильные пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, поражение плевры в виде экссудативных, фибринозных и волчаночноподобных плевритов как самостоятельной формы АИЛТ (таблица 7) [97]. Другие авторы определяют 4 группы токсических изменений в легких, включающих хронический интерстициальный пневмонит, ОП, ОРДС, локальный пневмофиброз [69, 105].

Таблица 7 – Возможные формы амиодарон-индуцированной легочной токсичности

Острые заболевания лёгких и дыхательных путей	Острые заболевания лёгких и дыхательных путей / Подострые / Хронические заболевания лёгких и дыхательных путей	Заболевания плевры
Обратимая бронхообструкция (бронхоспазм)	Липоидная пневмония	Эксудативный плеврит (эксудативный перикардит)
Пароксизмальная бронхиальная астма	Хроническая эозинофильная пневмония	Фибринозный плеврит (фибринозный перикардит)
Острая десквамативная интерстициальная пневмония	Хроническая организующаяся пневмония	Волчаночноподобный лекарственно-индуцированный плевроперикардит
Острый респираторный дистресс синдром	Острый фиброзирующий организующийся пневмонит	
Диффузное альвеолярное кровоизлияние	Лёгочные узлы или инфильтраты	
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	
	Интерстициальный лёгочный фиброз	

По данным Valle J. et al. (1995), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией является редкой формой манифестации амиодарон-индуцированной легочной токсичности [119]. Согласно другим исследованиям, данная форма проявлений АИЛТ встречается в 25% случаях и не является столь редким вариантом манифестации процесса [28, 123].

В литературе встречаются противоречивые данные о формах амиодарон-индуцированной легочной токсичности, характеризующихся очаговыми изменениями в легких. Так, Sweidan A.J. et al. (2016) указывают на немногочисленные очаговые изменения преимущественно в верхних отделах легких, объясняя их наличие накоплением амиодарона в местах предшествующего воспаления [114].

Единичное наблюдение представлено Rodríguez-García J. L. et al. (2001), где описывается АИЛТ на фоне пятилетнего приема амиодарона в виде очаговых изменений в легких, имитирующих неопластические изменения, с полным клинико-рентгенологическим регрессом на фоне отмены препарата и без какой-либо дополнительной терапии [103].

Отечественные и зарубежные авторы (пульмонологи, радиологи) приводят данные о возможности развития лекарственных легочных эозинофилий на фоне приема амиодарона, без уточнения формы (острая, хроническая эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой и др.) [2, 71]. Однако, в литературе нами встречены редкие публикации о манифестации АИЛТ в виде эозинофильной пневмонии [76].

В 2007 г. Jarand J. et al. представлено редкое клиническое наблюдение АИЛТ в виде амиодарономы, развившейся у 66-летней женщины на фоне применения низкодозовой схемы терапии амиодароном в течение 4 лет. При КТ исследовании в верхней доле правого легкого выявлялся одиночный инфильтрат в ядерных отделах с небольшим участком, остальные отделы легких были интактны. Учитывая длительный стаж курения, неопластический характер образования был более вероятен, но он был исключен после тонкоигольной

биопсии легких и гистологического исследования. На фоне отмены приема амиодарона при повторном КТ исследовании отмечался полный регресс визуализируемого ранее округлого одиночного инфильтрата [63].

Аналогичный случай описан Liyanage U. A. et al. в 2011г, поэтому приведенные случаи, безусловно, требуют включения в перечень форм легочной токсичности амиодарона такого редкого, но тем не менее встречающегося процесса, как амиодаронома [78].

Uong V. et al. (2010) описывают редкий случай проявления АИЛТ у 70-летней женщины, находящейся на терапии амиодароном, которая обратилась за помощью с жалобами на боль в грудной клетке. При обследовании, по данным РГ и КТ, был выявлен двусторонний гидроторакс без сопутствующих рентгенологических изменений паренхимы легких, характерных для тех или иных пневмонитов. После тщательного обследования были исключены другие причины плеврального выпота, на фоне отмены препарата и терапии глюкокортикоидами на повторной КТ грудной клетки отмечен полный регресс двустороннего гидроторакса [118]. Аналогичный случай описывают Hawatmeh A., Thawabi M. et al. (2017) [57].

Таким образом, описанные наблюдения показывают необходимость рассмотрения изолированного экссудативного плеврального выпота как одной из редких форм проявления АИЛТ. Во всех остальных случаях плевральный выпот рассматривают как сопутствующий признак, сопровождающий двусторонние интерстициальные изменения в легких, обусловленные легочной токсичностью амиодарона, встречающийся не часто (до 6% пациентов с сочетанием плевральный выпот - интерстициальный пневмонит), по данным Okayasu K., Takeda Y. et al. (2006) [29, 95].

В 2008 г. Facchini G., Forte S. et al. представлено клиническое наблюдение пациентки с «blue-grey» синдромом, у которой были выявлены кожные проявления токсического воздействия амиодарона в виде серо-голубой пигментации наиболее открытых для воздействия солнечных лучей участков лица. Одновременно с кожными симптомами возникла клиника легочных

проявлений в виде одышки и кашля, в течение месяца на догоспитальном этапе ошибочно интерпретируемая как внебольничная пневмония. При выполнении КТ в легочной ткани с обеих сторон определялись двусторонние прикорневые массы с повышенными показателями денситометрической плотности, что объяснялось накоплением амиодарона, который содержит около 37% йода [49].

В 2016 г. Paech Ch. et al. описан случай в педиатрической кардиологической практике у пациента 13 лет с врожденным пороком сердца, находящимся на предоперационной терапии амиодароном. Данное наблюдение аналогично характеризовалось серо-синей пигментацией лица (кожным синдромом «blue-grey») в сочетании с односторонними изменениями в легких по типу узловых инфильтратов с признаками абсцедирования. Клинических и лабораторных данных за текущий инфекционный процесс выявлено не было, обнаружение «пенистых» макрофагов в смывах БАЛЖ расценено в пользу АИЛТ. Что примечательно, при полном регрессе пигментации лица, при динамическом КТ наблюдении в течение 2 лет, изменения в легких показали лишь неполный регресс [96]. Данные легочные проявления также необходимо рассматривать как редкую, но возможную форму АИЛТ.

Учитывая разнообразие патоморфологических форм интерстициальных пневмоний, для рентгенолога представляется достаточно трудным интерпретировать выявляемые рентгенологические паттерны с дальнейшим объединением в единую клинико-рентгеноморфологическую форму заболевания.

Wim A. Wuyts W. A., Cavazza A. et al. (2014) опубликовали случай трудоемкой дифференциальной диагностики ИЛФ и проявлений АИЛТ у пациента на фоне приема амиодарона, которая также может протекать как ОИП [128]. Данный случай потребовал применения открытой биопсии легких, что, как известно, является нежелательной процедурой у пациентов с АИЛТ ввиду возможности значительного ухудшения состояния на фоне дополнительной оксигенации. Поэтому, на наш взгляд, представляют интерес работы по изучению наиболее часто встречающихся форм интерстициальных изменений в легких при

АИЛТ в больших группах наблюдений с возможностью статистической обработки, которых на настоящий момент в литературе не много.

До конца не изученным является вопрос обратимости токсических изменений в легких после воздействия амиодарона, и в мировой и отечественной литературе встречаются различные взгляды на этот вопрос. Vasic N. et al. (2014) приводит данные, что необратимый фиброз легких развивается примерно у 30% пациентов, причем отмечается корреляция между более ранним выявлением и началом кортикостероидной терапии и регрессом проявлений в легких [122]. По данным Wolkove N. et al. (2009) при остром начале заболевания и тяжелом течении наблюдается более медленная элиминация амиодарона, поэтому прием глюкокортикоидов (ГКС) должен быть более длительным [129]. По данным других авторов, цифры развития прогрессирующего фиброза легких составляют лишь 5-7% и менее, а клинико-рентгенологические проявления АИЛТ полностью обратимы в среднем спустя 3 месяца от начала терапии ГКС [12, 87, 89]. По данным Yamada Y. et al. (2007), острые АИЛТ может привести к худшим результатам, включая фиброз легких и/или смерть, особенно в случаях, осложненных возникновением ОРДС [130]. Тем не менее, работы по наблюдению пациентов с АИЛТ длительный период времени с анализом вариантов исхода АИЛТ немногочисленны. Группа авторов Mankikiana J. et al. (2014) опубликовала результаты наблюдения 15 пациентов в течение 18 месяцев после манифестации заболевания, где сообщается о наличии остаточных функциональных и радиологических проявлений АИЛТ той или иной степени выраженности [81]. По данным Rayner B. et al. (2007), наблюдаемый в течение года пациент после перенесенной АИЛТ так и не вернулся к прежнему уровню ежедневной базовой активности в результате сохраняющихся функциональных нарушений [100]. Приведенный выше пример в педиатрической кардиологической практике с отсутствием полного регресса проявлений легочной токсичности амиодарона у ребенка 13 лет демонстрирует, что такие факторы, как возраст и сопутствующие хронические заболевания легких, не являются обязательными для формирования фиброзных изменений в легких [96].

Еще одним вопросом, по которому в литературе встречаются различные мнения, является характер течения АИЛТ, например, склонность к рецидивированию. По данным Kang I. S. et al. (2014), Muhammad A. et al. (2016), пациенты с АИЛТ имеют высокий риск рецидивирования, в том числе на фоне снижения дозы или отмены глюкокортикоидной терапии [69, 88]. Okayasu K. et al. (2006) обнаружили, что пациенты с ожирением и высоким индексом массы тела более склонны к частым рецидивам из-за интенсивного накопления липофильного амиодарона в жировой ткани [95]. В своей публикации Nacca N. et al. (2012) упоминает о рекомендации применения системных кортикостероидов при АИЛТ в течение не менее 4-12 месяцев, чтобы избежать рецидива заболевания [90]. А по данным исследования Ernawati D. K. et al. (2008), при наблюдении группы пациентов в течение 1 года после отмены препарата случаев рецидивов АИЛТ не выявлено [48].

До конца не изучено влияние коморбидной патологии легких на риск возникновения токсических изменений в легочной ткани при приеме амиодарона. По данным Dusman R. E. et al. (1990), предшествующие изменения легочной ткани при рентгенологическом исследовании и измененные показатели функции внешнего дыхания не являлись предиктором возникновения легочной токсичности у данных пациентов [46]. Jackevicius C. A. et al. (2011), при ретроспективном когортном исследовании (1999-2007 гг.) выявил, что при сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) риск возникновения АИЛТ повышается практически в два раза [61]. Однако, не существует работ и однозначного мнения о влиянии коморбидной патологии легких на течение возникших индуцированных амиодароном токсических изменений в легких, в том числе на риски рецидивирования и формирования необратимых фиброзных изменений в легких.

## 1.5 Клинико-лабораторная диагностика амиодарон-индуцированной легочной токсичности

Одним из самых главных в диагностике любых интерстициальных процессов считается принцип мультидисциплинарного подхода с участием клинициста-пульмонолога, рентгенолога, морфолога, имеющих достаточный опыт диагностики ИЛЗ.

При диагностике ИЛЗ, вызванных экзогенным фактором, важной задачей является тщательный сбор анамнеза.

Для определения причинно-следственной связи приема лекарственного средства и развития побочной реакции Naranjo C.A. et al. (1981) разработана шкала для определения степени достоверности по общей сумме баллов: определенно (9 баллов); вероятно (5-8 баллов); возможно (1-4 балла); сомнительно (0 баллов) (таблица 8) [91].

Таблица 8 – Шкала определения причинно-следственной связи по Naranjo CA

Вопрос	Да	Нет	Не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарства?	2	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или введения специфического антидота?	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения лекарства?	2	-1	0
Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	-1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после приема/введения плацебо?	-1	1	0
Было ли лекарство обнаружено в крови или др. жидкостях в концентрациях, известных как токсические?	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы или менее тяжелой после её уменьшения?	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичные реакции на то же или подобное лекарство при любых прежних приемах	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0

В России для оценки степени достоверности рекомендуется использовать критерии, разработанные ВОЗ (2008), согласно которым выделяют 6 степеней достоверности связи "лекарство – нежелательная побочная реакция (НПР)" (таблица 9) [18].

Таблица 9 – Степени достоверности связи «лекарство - нежелательная побочная реакция»

Степень достоверности	Характеристика
Определенная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР после отмены лекарства и возникают вновь повторном назначении препарата
Вероятная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное введение препарата неизвестна
Возможная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная
Сомнительная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так нет достаточной информации, или же она противоречива

Осмотр и физикальное исследование пациентов с АИЛТ в большинстве случаев не выявляет специфических изменений, за исключением редкого и специфичного окрашивания кожи в голубоватый оттенок («blue-grey» синдром).

Физикальное обследование пациентов с АИЛТ с помощью аускультации грудной клетки также неспецифично, может наблюдаться симптом «крепитации», который во многих случаях выявляется на ранних стадиях различных

интерстициальных процессов и не может быть ранним индикатором для диагностики АИЛТ.

Признаки хронической гипоксии в виде формирования «пальцев Гиппократа» чаще отмечаются при ИЛФ (36%), чем при экзогенно-токсических альвеолитах (13%) и экзогенно-аллергических альвеолитах (9%) [14].

Основываясь на литературных данных о лабораторной диагностике АИЛТ, можно сделать вывод о том, что интраальвеолярное накопление «пенистых» макрофагов при цитологическом исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости или при гистологическом исследовании образцов биоптата легких, характерно не только для амиодарона, но также для реакций на метотрексат, митомицин, циклофосфамид, нитрофуран и блеомицин. Наличие «пенистых» макрофагов может соответствовать диагнозу, однако эти клетки могут встречаться при исследовании пациентов на терапии амиодароном без каких-либо признаков АИЛТ [70, 73, 81, 101, 122].

Кроме того, с учетом многообразной и изменчивой клеточной картины при амиодарон-индуцированном поражении легких, выполнение бронхоскопии с исследованием БАЛЖ не может быть полезным в прогнозировании неблагоприятного исхода и развития необратимого фиброза [38].

Поэтому большинство авторов приходят к мнению, что выполнение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости целесообразно у данной группы пациентов с целью дифференциальной диагностики и исключения других причин изменений в легких, в том числе воспалительных и неопластических изменений [32, 36, 41, 86, 123]. Здесь на помощь приходит количественная цитология БАЛЖ (лимфоцитарный ( $> 15\%$ ), нейтрофильный ( $> 3\%$ ) или эозинофильный ( $> 2\%$ )), что в дополнение к клеточной и рентгенологической картинам может являться важным звеном в диагностике (таблица 10) [32, 67].

Таблица 10 – Цитологическое исследование БАЛЖ, модифицировано в соответствии с D. Janz et al. (2009) и P. Camus et al. (2005)

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа	Распространенные дифференциальные диагнозы
Нейтрофильный лаваж	ОИП ОРДС Асбестоз Коллагенозы и васкулиты Цитотоксическое лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких
Эозинофильный лаваж	Синдром Чаржд-Стросса Гиперэозинофильный синдром (Медикаментозная) эозинофильная пневмония
Лимфоцитарный лаваж	Саркоидоз Экзогенный аллергический альвеолит Силикоз Бериллиоз
Смешанная патологическая цитологическая картина	Криптогенная организующаяся пневмония НСИП Коллагенозы

Морфологические находки при АИЛТ будут отличаться в зависимости от формы заболевания и характера течения. Острая форма АИЛТ гистологически характеризуется картиной острого диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), которая неспецифична и является основной при ОРДС различной этиологии [56].

Существуют немногочисленные исследования, показывающие возможные клинико-патологоанатомические различия ДАП от воздействия токсического фактора и ДАП вследствие других причин (например, вирусно-бактериальной этиологии). При ДАП, ассоциированных с бактериальной инфекцией, более часто наблюдается полиорганская недостаточность и диссеминированная внутрисосудистая свертываемость, а фиброзные изменения в легких формируются преимущественно во внутриальвеолярных пространствах при организации гиалиновой мембранны вследствие системных и тяжелых нарушений кровообращения. При исследовании биоптатов легких признаки одной и той же фазы ДАП широко распространены во всех областях обоих легких [56, 68].

Что касается ДАП, ассоциированной с медикаментозным повреждением, таким как цитотоксические препараты, чаще респираторный-дистресс синдром наблюдается изолированно, без признаков полиорганной недостаточности. Кроме того, при цитотоксическом воздействии гистологически выявляются фокусы смешанных фаз ДАП в одном легочном поле, могут наблюдаться участки острой фибринозной и организующейся пневмонии, что подтверждается данными КТ, при которой, наряду с матовым стеклом, могут определяться мультифокальные участки консолидации легочной ткани [68]. Существуют упоминания о более благоприятном прогнозе у пациентов при терапии гефинитибом с подобными изменениями по данным КТ, чем у пациентов с КТ-паттерном диффузного матового стекла [47].

При подостром течении АИЛТ, по данным литературы, могут встречаться разнообразные гистологические виды интерстициальных пневмоний (ОП, НСИП, фиброзный вариант НСИП, ОИП, эозинофильная пневмония, диффузная легочная геморрагия и др.). Некоторые случаи медикаментозно-обусловленных заболеваний легких не поддаются классификации и могут демонстрировать смешанные гистологические паттерны, что является дополнительным дифференциальным признаком в пользу экзогенного характера изменений в легочной ткани в отличие от идиопатических процессов [56].

Таким образом, большинство патоморфологических изменений в легких, связанных с токсичностью, в том числе при воздействии амиодарона, являются неспецифичными и могут демонстрировать более одного гистологического паттерна и наличие одновременно различных фаз процесса (острая, хроническая), что также может являться ключом к диагнозу медикаментозного повреждения легких.

Роль гистологического исследования в верификации диагноза АИЛТ, несколько ниже ее значения в диагностике других ИЗЛ, которые зачастую манифестируют у лиц более молодого возраста при отсутствии значительной сопутствующей патологии. Тяжелый соматический статус и низкий функциональный ресурс у пациентов с АИЛТ зачастую не позволяет проводить

инвазивную диагностику из-за рисков высокой летальности в послеоперационном периоде, в том числе при проведении видеоторакоскопической биопсии. Применение наркоза обуславливает дополнительный фактор повреждения в виде оксидативного стресса, снижения послеоперационных параметров диффузионной способности легких (ДСЛ) [81].

Данные исследования функции внешнего дыхания (ФВД), комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД) не позволяют дифференцировать токсические альвеолиты от многих других ИЗЛ. Наибольшая степень выраженности рестриктивных изменений характерна для ИЛФ, в то время как при экзогенных альвеолитах могут выявляться смешанные нарушения вентиляционной способности легких за счет развития реактивной дисфункции дыхательных путей [98].

#### 1.6 Современное состояние лучевой диагностики амиодарон-индуцированного поражения легких (РГ, КТ, КТ-АГ, ОФЭКТ)

Общепризнанным преимуществом метода традиционной РГ органов грудной клетки для обследования являются доступность, быстрота, небольшая лучевая нагрузка и низкая стоимость. Однако информация, получаемая при использовании обзорной рентгенографии, имеет общие черты, достаточные для формирования предварительного диагноза (консолидация, ателектаз, плевральный выпот, пневмоторакс и др.), и не позволяет проводить дифференциальную диагностику различных процессов, в частности разнообразных групп ИЗЛ.

Шмелев Е.И. (2002) в зависимости от возможностей КТ в дифференциальной диагностике интерстициальных изменений легочной ткани выделяет несколько групп заболеваний, представленных в таблице 11 [19]. Согласно таблице, лекарственно-индуцированное поражение легких вне зависимости от фактора воздействия относится к группе процессов, при которых специфический диагноз не может быть установлен при КТ исследовании.

Согласно Cleverley J.R. (2002), ВРКТ также имеет ограниченное значение в определении гистологической картины и прогноза заболевания во многих случаях медикаментозного поражения легких [35].

Таблица 11 – Категории ИЗЛ в зависимости от разрешающих возможностей КТ

Категория	Патология
A – точность >90%, но необходимо сопоставление с клиникой	Обычная интерстициальная пневмония Лейомиоматоз Гистиоцитоз-Х Альвеолярный протеиноз Асбестоз Гиперсенситивный пневмонит Бронхиолит Застойное легкое
B – определяется круг болезней, рентгенологически не дифференцируемых друг от друга	Пневмокониозы Саркоидоз-бериллиоз Хроническая эозинофильная пневмония - криптогенная организующая пневмония Десквамативная интерстициальная пневмония - неспецифическая интерстициальная пневмония - Острые гиперчувствительные пневмониты
C – специфический диагноз не может быть установлен	Легкое при ревматических болезнях Легочные васкулиты Поражение легких при хронической инфекции Лекарственное поражение легких

В литературе встречаются работы по изучению возможностей КТ в выявлении специфических для токсического действия амиодарона изменений в легких. В 2001 г. Sinakowicz R.M. et al. опубликовали работу, в которой указывают на наличие плевропаренхимальных уплотнений легочной ткани повышенной деснитометрической плотности <70 HU, как на специфический признак проявлений АИЛТ, который появляется за счет прямого накопления амиодарона в легочной ткани, содержащего большое количество йода. Но для статистически возможных выводов данная работа обладала небольшой выборкой пациентов (11 человек), а также дискутабельным является способ измерения плотности легочной ткани, который, исходя из представленных иллюстраций, проводился в условиях ВРКТ в участках уплотнения легочной ткани, прилежащих

к плевральному выпоту (по сути, в участках коллаборирования легочной ткани) [109].

Таким образом, на настоящий момент не существует общепризнанного специфического КТ-признака для амиодарон-индуцированных изменений в легких.

Затруднены диагностика и лечение сосудистых изменений у пациентов с ИЗЛ, в том числе при АИЛТ, и в первую очередь это касается такого частого осложнения, как тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА). Существуют мнения, что сочетание фибрилляции предсердий и ТЭЛА можно рассматривать как наличие порочного круга, в котором одна патология способствует прогрессированию другой [3]. Тем самым, пациенты с основным заболеванием в виде нарушения ритма сердца и существующим ИЗЛ в виде АИЛТ имеют повышенные риски развития ТЭЛА. Необходимо учитывать и особенности полифармакотерапии пациентов с АИЛТ. Известно, что амиодарон усиливает действие применяемых при нарушениях ритма сердца и ТЭЛА антикоагулянтов (варфарин), а гормональная терапия, применяющаяся для лечения АИЛТ, повышает риск развития ТЭЛА [55].

Общепризнанным золотым стандартом в диагностике тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии является КТ-ангиография, которая отличается доступностью, безопасностью и удобством выполнения методики исследования [10, 72].

Работы, посвященные лучевой оценке сосудистых нарушений у пациентов с ИЗЛ, немногочисленны [1, 11, 85, 102, 113]. При этом ведущая роль для диагностики заболеваний сосудов легких у пациентов с сопутствующей патологией легочной паренхиме принадлежит совмещенным технологиям (ОФЭКТ и КТ) [1, 66]. В настоящее время не до конца изучен вопрос о степени поражения капиллярного русла в легочной ткани у пациентов с АИЛТ, динамике сосудистых изменений в легких на фоне терапии, обратимости изменений микроциркуляции при клинико-рентгенологическом улучшении у пациентов данной группы [23]. В литературе нам не встретились работы по изучению

нарушений микроциркуляторного русла с помощью перфузионной сцинтиграфии у пациентов с АИЛТ и сопоставлению изменений, выявляемых при ОФЭКТ и КТ.

### 1.7 Современные проблемы мониторирования состояния здоровья пациентов, принимающих амиодарон, по данным литературы

Зарубежом для мониторинга контроля состояния пациентов, находящихся на терапии амиодароном, Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE, 2002) предложен алгоритм наблюдения. Согласно данному алгоритму, наряду с контролем функции щитовидной железы и печени каждые 6 месяцев, рекомендовано выполнение рентгенографии органов грудной клетки, исследование функции дыхания (включая ДСЛ) и осмотр окулиста до начала антиаритмической терапии и при подозрении на легочную токсичность или поражение глаз на фоне приема амиодарона [30, 54].

Нами встречен ряд публикаций, посвященных изучению состояния проблемы мониторинга, целью которых являлся анализ реально выполняемого диагностического минимума согласно существующим рекомендациям [30, 77]. Burgess C. et al. (2006) в ретроспективном исследовании объема динамических обследований пациентов, принимающих амиодарон, выявил недостаточный контроль функции печени, легких и щитовидной железы с субоптимальным выполнением исследований в течение первого года и снижением объема контрольных исследований в дальнейшем [30]. Из 100 человек, по данным Lavon Ophir et al. (2007), 97% пациентов, согласно рекомендациям, были протестированы на функцию щитовидной железы до начала амиодарона и только 59% контролировали функцию щитовидной железы каждые 6 месяцев. Функция печени была оценена до и после лечения почти у всех пациентов – 97 и 96% соответственно. Большинство пациентов (84%) выполняли рентгенографию органов грудной клетки до лечения, но во время лечения только 10% пациентов выполняли ежегодные исследования грудной клетки [77]. То же самое касается выполнения функциональных легочных тестов: спирометрия и определение

диффузионной способности легких были выполнены только у 2% пациентов до лечения амиодароном и у 6% пациентов во время лечения [77]. Таким образом, приверженность к выполнению существующих клинических рекомендаций для контроля состояния здоровья пациентов, принимающих амиодарон, на настоящий момент остается крайне низкой. Авторы приведенного выше исследования связывают этот факт, в том числе, с низкой осведомленностью врачей общей практики, сталкивающихся с пациентами данной группы.

В исследовании Stelfox H.Th. et al. (2004) анализ выполненных методов контроля показал, что 70% рекомендованных критериев мониторинга были удовлетворены, хотя только 9 пациентов (9%) получили все рекомендованные наблюдения. Авторы пришли к выводу, что модели мониторинга, по-видимому, значительно различаются, в результате чего лишь немногие пациенты получают весь рекомендуемый объем мониторинга [112].

Таким образом, на настоящий момент существует проблема контроля состояния пациентов, находящихся на терапии амиодароном с целью ранней диагностики возможных токсичных эффектов препарата. Отечественных работ по изучению вопросов мониторирования состояния пациентов на длительной терапии амиодароном нами не встречено, также как не встречены работы по разработанным принципам наблюдения пациентов с установленным диагнозом АИЛТ.

## ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Всего в исследование было включено 110 пациентов, находившихся на госпитальном или амбулаторном лечении в клиниках ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России с предварительным диагнозом амиодарон-индуцированной легочной токсичности (ретроспективный анализ архивных данных и проспективные исследования в период с 2007 по 2019 гг.).

Предварительный диагноз устанавливался врачами-пульмонологами на базе клиник или консультативно на основании анамнеза (известный прием различных схем амиодарона), жалоб и комплексного клинико-лабораторного исследования.

Полное обследование больных включало:

1. Клиническое обследование.

2. Лабораторные и функциональные диагностические методы (эхокардиография, ФВД/КИФВД).

3. Лучевые методы исследования: обзорная РГ, КТ и её методики (ВРКТ, функциональная ВРКТ, КТ-АГ), перфузионная сцинтиграфия, совмещенная методика КТ/ОФЭКТ, ПЭТ-КТ.

Группу пациентов с АИЛТ составили 90 пациентов в возрасте от 54 до 90 лет, средний возраст  $70,1 \pm 4,2$  год. Преобладали мужчины (71,1%) старшей возрастной группы (таблица 12).

В исследование включены пациенты с различными схемами приема амиодарона в анамнезе: с низкодозовыми схемами терапии, с эпизодами внутривенного введения высоких доз амиодарона с целью фармакологической кардиоверсии и пациенты с сочетанием различных схем приема препарата (таблица 13).

Таблица 12 – Распределение больных с АИЛТ по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)						Всего	
	50-54	55-59	60-64	65-74	75-80	>80	Абс.	%
Муж.	1	5	13	24	16	5	64	71.11
Жен.	1	1	6	10	5	3	26	28.89
Итого	2	6	19	34	21	8	90	100

Таблица 13 - Распределение больных с АИЛТ в зависимости от схемы приема препарата

Схема терапии	Кол-во пациентов	%
Внутривенное введение 900мг	10	11.1
Насыщающая схема 600-400-200мг	28	31.1
Низкодозовая схема 200мг/5дней	21	23.3
Низкодозовая схема 200мг/день	46	51.1
Низкодозовая схема 100мг/день	4	4.4
Сочетание схем терапии	19	21,1

Как видно из таблицы 13, преобладали пациенты с приемом низких доз амиодарона (78,8%), у 19 (21,1%) больных имело место сочетание различных схем приема препарата.

Существенно варьировала продолжительность приема препарата, которая в среднем составила 2 года (от одной недели до 10 лет), у 61 (67,7%) пациента длительность терапии амиодароном превышала 1 год (таблица 14).

Таблица 14 – Длительность приема амиодарона у пациентов с АИЛТ

	Длительность терапии (месяц, год)							Всего
	>3мес	3-6мес	6мес-1год	1-2года	2-3года	3-5лет	>5лет	
Чел	6	6	17	19	11	16	15	90
%	6,7	6,7	18,9	21,1	12,1	17,8	16,7	100

В исследование были включены данные инструментальных (ФВД/КИФВД, эхокардиография) и рентгенологических методов исследования (РГ, КТ, ПЭТ-КТ), выполненных на базах других медицинских учреждений Санкт-Петербурга и

Российской Федерации, представленные на электронных носителях. Количество анализируемых ретроспективно КТ-исследований составило 120 исследований (44,8% от общего количества), из них 17 снимков компьютерно-томографических исследований, выполненных в более ранний период (2007-2009 гг.), что составило 6,3% от общего количества исследований.

Таким образом, на базе клиник ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России выполнено 148 КТ-исследований из данной работы, целью которой являлось проанализировать течение процесса на фоне терапии и оценить влияние сроков лучевого мониторинга на исход процесса.

Данные об используемых методах лучевого обследования пациентов представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Методы лучевых исследований у пациентов с АИЛТ

Метод	Количество пациентов		Количество исследований
	Абс.	%	
РГ	90	100	167
КТ	90	100	268
ВРКТ	72	80	139
Функциональная ВРКТ	51	56.7	78
КТ-ангиография	34	37.8	48
ОФЭКТ	53	58.9	79
ПЭТ-КТ	3	3.3	3

Традиционная обзорная РГ грудной клетки в двух проекциях и КТ грудной клетки выполнялись всем пациентам (100%). 68 (75,6%) пациентов с установленным диагнозом АИЛТ наблюдались в динамике, с сопоставлением результатов исследований до лечения, на фоне и после окончания терапии. Количество исследований, выполненных пациенту в динамике, варьировало от 2 до 9 раз, период наблюдения варьировал от одной недели до 10 лет.

Рентгеновская компьютерная томография грудной клетки с исследованием в условиях ВРКТ выполнялась всем пациентам при первичном исследовании или повторном исследовании, если первичное исследование было выполнено в других медицинских учреждениях.

КТ-ангиография выполнялась при наличии показаний и использовалась не для подтверждения диагноза АИЛТ, а с целью выявления жизнеугрожающих состояний, таких как ТЭЛА, у 34 (37,8%) пациентов, из них в динамике у 12 (13,3%) пациентов.

Все радиоизотопные исследования выполнялись на базе кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. 53 (58,9%) пациентам выполнена ОФЭКТ, из них 20 (37,7%) пациентам исследование выполнялось в динамике от 2 до 4 раз.

На базе других учреждений Санкт-Петербурга у 3 (3,3%) пациентов выполнена ПЭТ-КТ с целью дифференциальной диагностики неопластических процессов (в 1 случае выявлено периферическое новообразование легких, в 2 случаях — лимфогранулематоз).

Таким образом, большинство исследований выполнялось неоднократно, что было обусловлено необходимостью динамического наблюдения на фоне терапии, осложненным течением процесса, необходимостью исключения коморбидной патологии.

Существенно различались сроки выполненных первичных контрольных КТ исследований, что может быть объяснено отсутствием единого алгоритма наблюдения за данными пациентами (таблица 16).

Более половины (51,5%) первичных контрольных исследований выполнены в период свыше 3 месяцев от начала терапии АИЛТ.

Таблица 16 – Распределение больных с АИЛТ в зависимости от срока выполнения первого контрольного КТ-исследования

Срок выполнения первого КТ исследования в динамике	0-3мес	3-6мес	6-12мес	>12мес
Количество исследований	33 (48,5%)	22 (32,5%)	8 (11,7%)	5 (7,3%)

Всем пациентам было выполнено исследование показателей функции внешнего дыхания, в 73 (81,1%) случаях дополненное выполнением КИФВД.

Фибробронхоскопическое исследование (ФБС) с исследованием лаважной жидкости выполнено 21 (23,3%) пациенту. У 9 (10,0%) больных выполнено гистологическое исследование с целью дифференциальной диагностики интерстициального процесса в легких (чрезбронхиальная биопсия, открытая биопсия легких, трансторакальная биопсия, посмертно).

Контрольную группу (20 человек) составили пациенты с предварительным диагнозом АИЛТ и аналогичными критериями включения: известный анамнез приема амиодарона, наличие жалоб и рентгенологических изменений в виде двустороннего процесса в легких по данным РГ и/или КТ. После полного клинико-лабораторного и рентгенологического обследований у пациентов данной группы диагноз АИЛТ не был подтвержден, спектр выявленной альтернативной патологии представлен в таблице 17 и подробно описан в главе 6.

Таблица 17 – Варианты альтернативного диагноза в контрольной группе пациентов

Альтернативный диагноз	20 чел	100 %
Воспалительные изменения (бактериальные, вирусные)	6	30,0%
Другие ИЗЛ	9	
- ГП	2	
- другие токсические альвеолиты	3	
- ИЗЛ при диффузных заболеваниях соединительной ткани	1	
- ИЛФ	2	
- саркоидоз	1	
Другие заболевания легких (обструкция при ХОБЛ, БА)	4	45,0% 20,0%
Послеоперационные изменения	1	5,0%

## 2.2 Методы лучевого обследования пациентов

Метод традиционной рентгенографии органов грудной клетки использовался у всех пациентов в нашем исследовании как на этапе поликлинического (догоспитального) звена, так и в условиях стационара.

На догоспитальном этапе обзорная РГ позволяет выявить патологический процесс в легких, предположить характер изменений (воспалительный процесс, диссеминированный процесс, неопластический процесс), выявить признаки

обострения или осложнения ранее диагностированного заболевания. Кроме того, традиционной РГ принадлежит ведущая роль в выявлении и мониторинге состояния пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Исследования выполняли при напряжении 100-130 кВ, силе тока 400 мА, экспозиции – 0,04-0,10 сек, фокусное расстояние 150 см (аппараты «Diagnost-56», «Optimus» Phillips). Лучевая нагрузка, получаемая больным, в среднем составляла  $0,9 \pm 0,05$  мЗв.

Компьютерная томография является золотым стандартом для диагностики различных ИЗЛ. В подавляющем большинстве случаев выполнение КТ в нативном режиме с применением ВРКТ позволяет детально оценивать изменения легочного интерстиция, описать точное распределение изменений в легочной ткани, выявить ранние признаки фиброза, дифференцировать основное заболевание и его осложнение, наличие коморбидного процесса.

Применение КТ ограничено у пациентов с ИЗЛ, находящихся в условиях реанимационного отделения, если есть риск транспортировки пациента. В таком случае, как упоминалось ранее, ведущая роль в мониторировании изменений в легочной ткани принадлежит рентгенографии.

При необходимости нативное КТ-исследование дополняется проведением исследования в условиях внутривенного болясного контрастирования. В группе интерстициальных заболеваний легких, как правило, необходимость контрастирования связана с выявлением такого жизнеугрожающего сосудистого осложнения, как ТЭЛА. В некоторых ситуациях проведение контрастного исследования требуется для дифференциальной диагностики с неопластическими процессами в грудной клетке или диагностики сочетанной патологии (ИЗЛ и неопластический процесс).

Функциональная (эспираторная) ВРКТ выполняется с целью выявления признаков бронхиальной обструкции (мозаичность легочного рисунка, формирование «воздушных ловушек») и дифференциальной диагностики с признаками мозаичной перфузии в рамках хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Работа выполнялась на рентгеновских компьютерных томографах Asteion «Toshiba» (Япония), Bright Speed «General Electric» (США), Optima 660 «General Electric» (США).

При выполнении стандартного протокола пациент исследуется лежа на спине, руки за головой, задержка дыхания на вдохе. После получения топограммы органов грудной клетки выбиралась зона интереса – от верхушек легких до диафрагмы, включая область реберно-диафрагмальных синусов. Параметры сканирования составляли: толщина среза 5 мм, с возможностью построения тонких срезов (0,625 мм, 1,25 мм), время вращения трубки 0,8 с, соотношение шаг/скорость 0,984:1 мм/об (pitch 39,37), время сканирования в среднем 5-10 с. Анализ изображения проводился в стандартных электронных окнах – мягкотканном (уровень/ширина + 40/350 HU), легочном (уровень/ширина - 600/1200 HU), костном (уровень/ширина + 200/2500 HU) для оценки всех органов, вошедших в зону сканирования, в том числе с целью выявления коморбидной патологии.

При выполнении ВРКТ, инспираторной и экспираторной, сканирование проводилось на высоте вдоха и выдоха соответственно, параметры сканирования составляли: тип – пошаговое, время вращения трубки – 1 с, сила тока 380 мА, шаг – 10 мм. Анализ изображения проводился в легочном электронном окне.

При выполнении КТ-ангиографии использовалась стандартная методика: сканирование в краниоцервикальном направлении, толщина среза – 1,25 мм, время вращения трубки 0,5 с, соотношение шаг/скорость – 0,984:1мм/об (pitch 39,37). Для болясного контрастирования использовался неионный йодосодержащий контрастный препарат в объеме 100 мл, скорость введения составляла 3,5-4,0 мл/с. Время задержки сканирования определялось с помощью программ «Sure start» (Toshiba) и «Bolus tracking» (GE), с автоматическим началом сканирования при достижении +100HU в стволе легочной артерии.

Средние цифры лучевой нагрузки, получаемой пациентом при выполнении стандартного исследования, составили 3-4 мЗв, при применении ВРКТ 4-6 мЗв, при использовании КТ-ангиографии – 6-8 мЗв.

При подозрении на тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии и тромбозов «*in situ*» наиболее информативными методами диагностики являются радионуклидные методы - перфузационная сцинтиграфия и ОФЭКТ.

Исследование микроциркуляции в малом круге кровообращения выполнялось на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte» (США).

Метод основан на визуализации артериоло-капиллярного русла легких с помощью макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки крови, меченных технецием – 99 (99mTc-МАА). При внутривенном введении 99mTc-МАА частицы диаметром 10–90 мкм временно (5–8 часов) эмболизируют небольшую часть (1:10000 часть) капилляров легких и распределяются пропорционально кровотоку. Абсолютных противопоказаний к проведению перфузационной сцинтиграфии легких нет.

При выполнении перфузационной сцинтиграфии легких препарат вводится внутривенно в дозе 1-1,5 мБк на 1 кг веса исследуемого. Запись сцинтиграмм производится при поверхностном дыхании в прямой передней и задней проекциях и в двух боковых, в матрице 256x256 или в матрице 512x512 с набором с набором от 300 тыс. до 500 тыс. импульсов на проекцию. В норме распределение радиофармпрепарата в артериоло-капиллярном русле легких является равномерным, с максимумом накопления его в средних отделах легких и с постепенным уменьшением его к периферии. Снижение накопления радиофармпрепарата в какой-либо области легких свидетельствует о нарушении кровотока в указанном регионе, при этом по степени снижения накопления можно количественно оценивать нарушение перфузии легочной паренхимы.

Анализ данных осуществляется визуально и путем существующей компьютерной обработки по 6 зонам интереса (верхняя, средняя, нижняя) по обоим легким в передней и задней проекциях, основанный на расчете перераспределения регионарной перфузии по зонам легких. Визуально оцениваются неравномерность распределения радиофармпрепарата в легких и наличие очаговых расстройств микроциркуляции, то есть участков легких с полностью выключенной перфузией (локальные дефекты). Особое внимание

уделяется выявлению треугольной формы дефектов накопления препарата в легочной ткани, появление которых наиболее характерно для тромбоэмболии легочной артерии. Диффузные нарушения микроциркуляции (т.е. неравномерность распределения радиофармпрепарата) и их степень тяжести оценивается в процентах при норме, принятой за 100%. Диффузные расстройства перфузии в пределах 70-90% от должной нормы расцениваются как легкие. Расстройства, составлявшие 50-70% — как средней тяжести. Нарушения от 50% и меньше от должной нормы трактуются как выраженные (тяжелые).

При заболеваниях легких с поражением интерстиция наиболее показано выполнение пациентам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Исследование легких на однофотонных компьютерных томографах позволяет получить полную картину кровообращения в легких с большей степенью разрешения за счет полипозиционного изображения на продольных, боковых и поперечных срезах, а также предполагает косвенную оценку состояния лимфатических узлов средостения с последующим построением объемной реконструкции органа. Информативность исследования увеличивается за счет повышения разрешающей способности до 0,5 см, в сравнении с 3 см традиционной методики. Использование метода ОФЭКТ для оценки кровообращения в легких у больных становится особенно актуальным при обострении заболевания, обусловленного воспалительными нарушениями или тромбоэмболией ветвей легочной артерии.

Обследование пациента проводится в положении лежа, в режиме Total Body в течение 10-12 минут по программе Lung Spect, непосредственно после внутривенной инъекции препарата. Результаты исследования оцениваются визуально и при помощи программы Spect MultyViewer, позволяющей определять площади легких, размеры дефектов накопления радиофармпрепарата, что представляется важным при оценке изменений кровотока в процессе лечения больных, а также просматривать дефекты перфузии на разных сканах

одновременно, что особенно значимо для выявления заболеваний легких и коморбидной патологии.

В результате автоматической обработки исследования с использованием оригинальной программы возможно оценить степень нарушений кровотока, выявить зоны гипер- и гипоперфузии и определять их посегментную локализацию (патент №2629044 от 24.08.2017 г.).

Лучевая нагрузка, получаемая больным в результате выполнения ОФЭКТ, составляет 1,8-2,4 мЗв.

Методики радионуклидного исследования позволяют объективно количественно охарактеризовать нарушения микроциркуляции в малом круге кровообращения у пациентов с АИЛТ с возможностью контролировать динамику изменений в процессе лечения.

При проведении лучевых исследований всегда необходимо учитывать вопросы радиационной безопасности. В соответствии с существующими нормами радиационной безопасности пациента и персонала (НРБ-96, «Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.1192-03») и методическими рекомендациями «Контроль и ограничение доз облучения пациентов при рентгенологических исследованиях» (1998), все обследованные больные подписывали информированное согласие на проведение лучевых методов исследования.

### 2.3 Статистический анализ

Полученные данные обработаны с помощью программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0 и SPSS Statistics 17.0. Полученные количественные данные проверялись на нормальность распределения случайных величин с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Все данные представлены в виде средних со стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ) или медианы с 25% и 75% квартилями, в зависимости от нормальности распределения случайных величин.

При исследовании различий между группами для качественных данных использовались метод таблиц сопряженности, критерий ХИ-квадрат и точный

критерий Фишера, а для количественных данных – U-критерий Манна-Уитни, при этом различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Так как интересующие нас исходы (наличие/отсутствие фиброза или благоприятное/неблагоприятное течение заболевания) описывались бинарными переменными, то для поиска предикторов, значимо влияющих на исход, и оценки вероятности неблагоприятного исхода или фиброза пациентов с АИЛТ была использована модель бинарной логистической регрессии. При этом вероятность неблагоприятного исхода пациента определялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1),$$

где  $P$  – оценка значения истинной вероятности неблагоприятного исхода пациента;

$e=2,72$  – экспонента;

$z$  – уравнение логистической регрессии.

Для нахождения выражения для  $z$  решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_x X_n \quad (2),$$

где  $b_0$  – константа;

$b_1, b_2, b_x$  – коэффициенты логистической регрессии;

$X_1, X_2, X_3$  – значения независимых переменных.

Полученную величину  $P$  можно использовать для оценки вероятности формирования фиброза или неблагоприятного течения заболевания у пациента с определенным сочетанием предикторов.

Прогностическую оценку полученных моделей логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, а также для каждой модели вычисляли чувствительность и специфичность.

**ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ  
АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ  
(СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

**3.1      Проявления      острого/подострого      амиодарон-индуцированного  
поражения легких (клинические проявления, КТ, ОФЭКТ)**

По данным нашего исследования острая/подострая форма амиодарон-индуцированной легочной токсичности выявлена у 66 (73,3%) пациентов, 20 (30,3%) женщин и 46 (69,7%) мужчин, из них 2 (3,0%) пациента с острой формой заболевания и клиникой ОРДС.

Определение формы заболевания, в первую очередь, основывалось на особенностях клинической картины.

При подострых формах клиническая картина чаще всего являлась стертой, в том числе за счет основных симптомов сердечно-сосудистых заболеваний и симптомов других хронических заболеваний легких (таких как ХОБЛ, бронхиальная астма и др.). Пациенты отмечали одышку (92,3%) и слабость (78,3%), реже – внезапное начало заболевания или отчетливое прогрессирование существующих симптомов (нарастающую «непривычную» одышку). Кашель (48,0%) и повышение температуры (32,0%), которые позволяли заподозрить несердечный характер жалоб, не являлись часто встречающимися. Боль в грудной клетке отмечалась в 10,3% случаев и сочеталась с наличием одно- или двустороннего плеврального выпота.

Подострая форма АИЛТ у 49 (74,2%) пациентов развивалась на фоне приема низкодозовых схем приема препарата, 23 (34,8%) пациента имели в анамнезе эпизод применения насыщающей схемы терапии с постепенным снижением дозы до поддерживающих значений, у 7 (10,6%) больных в анамнезе отмечено внутривенное введение амиодарона (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов с острой/подострой формой АИЛТ в зависимости от схемы терапии амиодароном

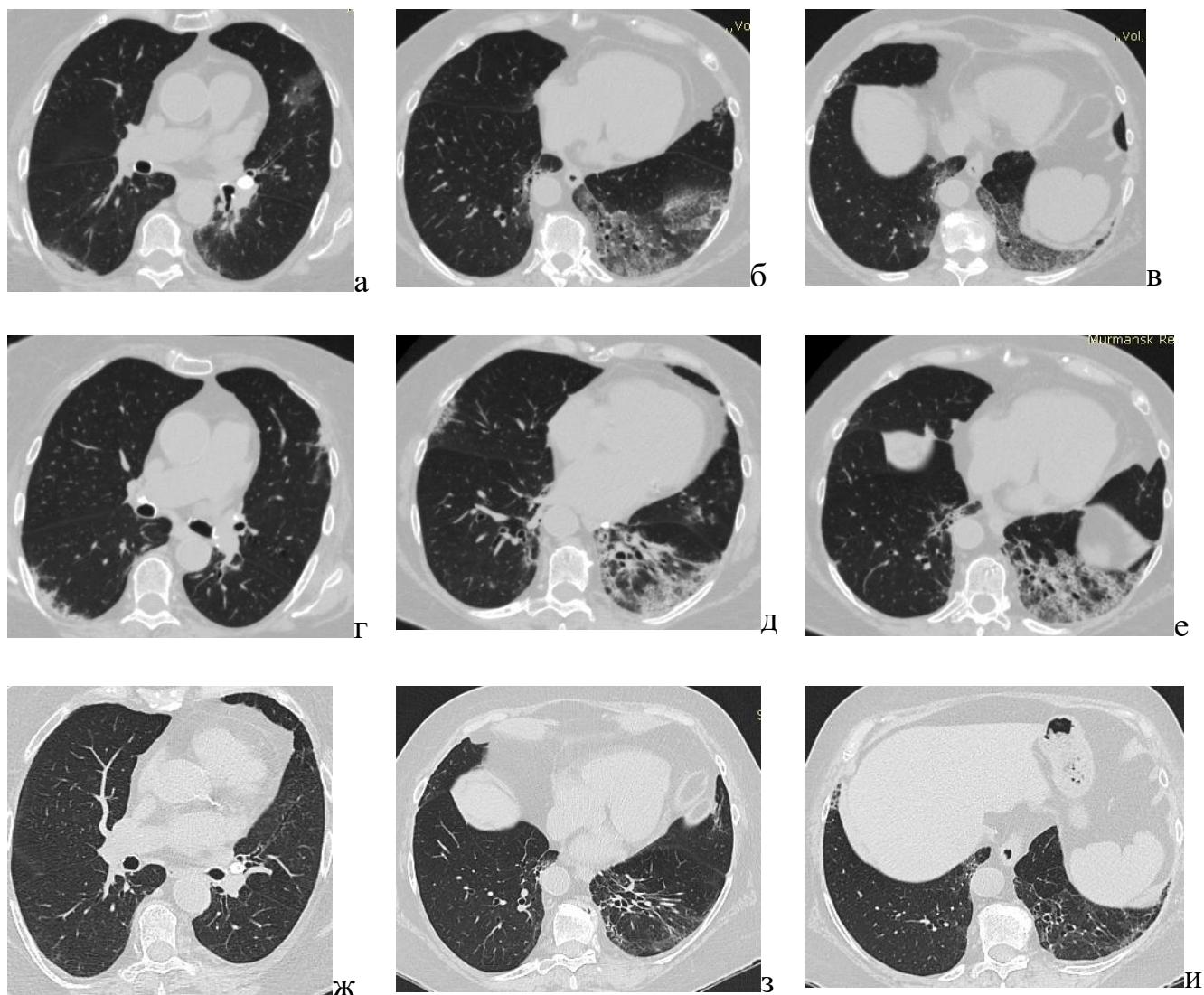
	Схемы терапии						Сочетание схем терапии
	Внутривенное введение 900мг	Насыщающая схема (600-400-200мг)	Поддерживающие схемы терапии				
			200мг	200мг/5дней	100мг		
Абс.	7	23	20	26	3	13	
%	10,6	34,8	30,3	39,4	4,5	19,7	

В группе острой/подострой формы АИЛТ значительно варьировала длительность терапии амиодароном, медианный показатель составил 2 года (от одной недели до 10 лет), а медианный показатель длительности периода от появления жалоб до момента постановки диагноза АИЛТ составил 6 месяцев (от 7 дней до 2,5 лет).

У 36 (54,5%) обследованных нами пациентов с подострой формой АИЛТ на догоспитальном этапе проводилась неспецифическая антибактериальная терапия без эффекта от лечения, которая, согласно многочисленным исследованиям, так же может оказывать токсическое действие на легочную паренхиму и являться дополнительным фактором, усугубляющим течение АИЛТ (рисунок 1).

В представленном наблюдении пациентке выполнено контрольное КТ-исследование по окончании неспецифической антибактериальной терапии, в ходе которого выявлена отрицательная динамика в виде нарастаний изменений в легочной ткани. На основании этого, а также ввиду отсутствия клинического улучшения, был заподозрен интерстициальный процесс в легких, назначена глюкокортикоидная терапия с одновременной отменой амиодарона. Контрольное КТ-исследование через 3 месяца показало отчетливую положительную динамику в виде регресса проявлений текущего альвеолита, наряду с признаками формирования фиброзной деформации легочной ткани и тракционных бронхоэктазов. Необратимые структурные изменения легочной стромы, более вероятно, сформировались в результате позднего выявления АИЛТ, проведения

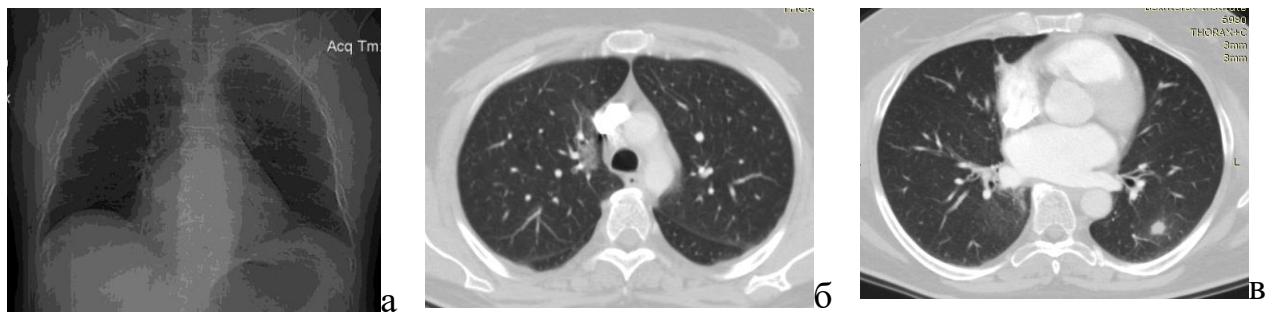
антибактериальной терапии, отсроченного назначения терапии ГКС и отмены амиодарона.



На КТ от 01.03.2018г (а, б, в) и 12.03.2018г (г, д, е) в легочном электронном окне отмечается нарастание интенсивности и протяженности двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений в легких. На КТ от 31.05.2018г (ж, з, и) в легочном электронном окне определяется регресс явлений альвеолита с формированием фиброза в области выявляемой ранее инфильтрации.

Рисунок 1 – Пациентка Р., 78 л., подострая форма АИЛТ, в анамнезе терапия амиодароном в насыщающей схеме в течение месяца (38441/A18)

В двух случаях традиционное рентгенологическое исследование не выявляло имеющиеся на момент обращения изменения в легочной ткани по причине «нежности» изменений, что требовало проведения КТ (рисунок 2).



При КТ-АГ выявляются непротяженные участки по типу матового стекла в верхней доле правого легкого, расположенные перибронховаскулярно; в нижней доле левого легкого фокус неоднородного уплотнения легочной ткани, близкой к округлой форме (б, в), не визуализируемые на сканограмме (а).

Рисунок 2 – Пациентка Л., 61 г., подострая форма АИЛТ, в анамнезе имеет прием амиодарона по схеме 200мг/5 дней в неделю в течение 3 лет (72798/A16)

Пациентке с наличием жалоб на нарастающую одышку неоднократно выполняли РГ органов дыхания, которая не выявляла никаких изменений. При проведении КТ визуализированы «нежные» двусторонние интерстициальные изменения, мелкий фокус инфильтрации округлой формы, которые не определялись при РГ ввиду невысокой плотности и расположения за тенью сердца. Пациентке проведено полное клинико-лабораторное исследование. Данные КТ расценены как интерстициальный процесс в легких. По данным КИФВД, выявлен обструктивный тип изменений, резкое снижение диффузационной способности легких (52% от должного) в сочетании с выраженным диффузными нарушениями микроциркуляции и признаками тромбоза «*in situ*» по результатам ОФЭКТ.

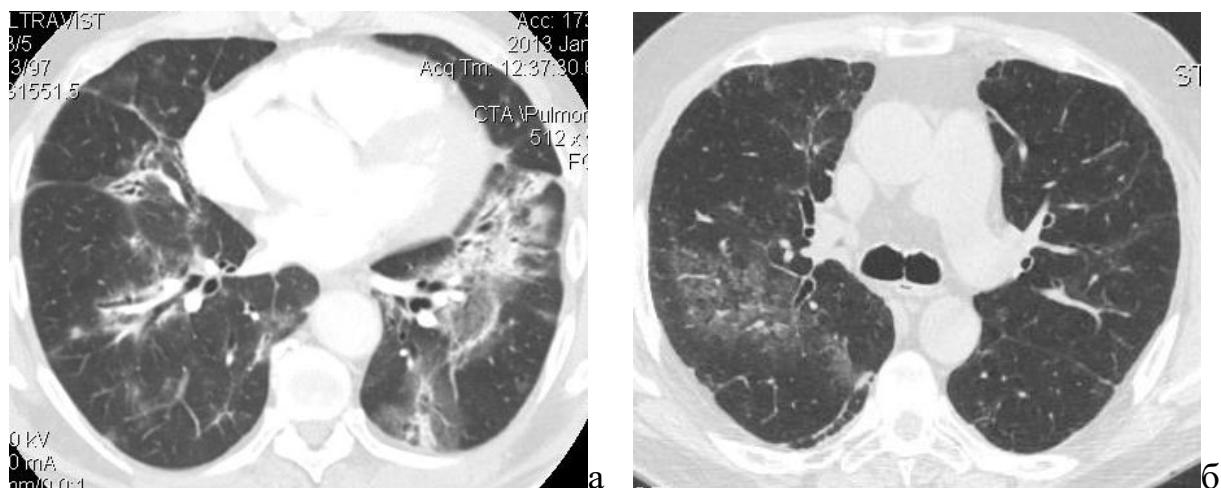
Основные лучевые симптомы поражения легких при подостром течении АИЛТ представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Лучевые симптомы при подострой форме АИЛТ по данным КТ

КТ-признак	Абс.	%
Двусторонняя инфильтрация альвеолярного типа	46	69,7
Диффузная интерстициальная инфильтрация	22	33,3
Фокусы интерстициальной инфильтрации	24	39,3
Смешанная инфильтрация	23	35,5
Перибронховаскулярное распределение инфильтрации	27	40,9
Интерстициальные изменения по типу «матового стекла»	54	81,8
Участки по типу организующейся пневмонии	27	40,9
Участки консолидации легочной ткани, близкие к треугольной форме	31	47,0
Очаговые изменения	0	0
Посттуберкулезные и фиброзные очаги	25	37,9
Симметричные изменения	53	78,0
Несимметричные изменения	15	22,0
Преобладание в верхних отделах	5	7,3
Преобладание в нижних отделах	32	47,0
Все отделы легких	29	43,9
Деформация просветов бронхов	46	69,7
Деформация просветов бронхов	40	60,6
Дисковидные ателектазы	13	23,2
Медиастинальная лимфоаденопатия	42	65,6
Умеренная	21	50,0
Выраженная	21	50,0
Гидроторакс	21	31,8
Утолщение плевры	14	21,2
Кардиомегалия	58	87,9
Расширение легочной артерии	57	86,4
30-35мм	46	69,7
35 мм и больше	11	16,7
Плотность щитовидной железы более 80 НУ	32	48,5

По данным нашего исследования у пациентов с подострой формой АИЛТ выявлены двусторонние изменения в легких, которые носили преимущественно симметричный характер (78,0%) без градиента распределения в виде нарастания в нижних или верхних отделах. Это позволяет дифференцировать выявленные изменения с воспалительными изменениями, которые носят чаще всего односторонний характер с сегментарным или долевым ограничением, а также с другими интерстициальными процессами в легких, например, ИЛФ (апикобазальный градиент распределения изменений), ГП (отчетливое преобладание изменений в верхних отделах).

Двусторонние инфильтративные изменения в легких характеризовались преимущественным перибронхиальным характером распределения (40,9%). В 69,7% в участках инфильтрации визуализировались просветы бронхов с признаками умеренного расширения и деформации просвета, что обусловлено многофакторным повреждающим действием амиодарона, в том числе на бронхиальное дерево (рисунок 3).

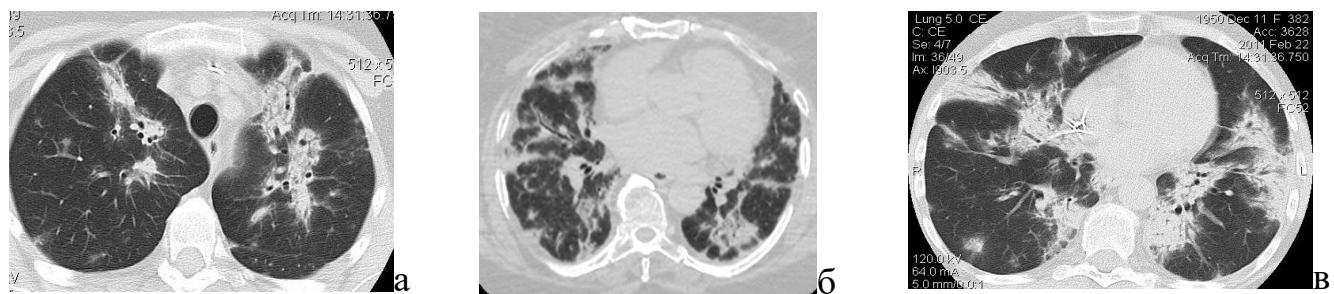


При КТ в легочном электронном окне в период манифестации альвеолита в зоне инфильтрации (а) и в стадию частичного регресса (б) отчетливо визуализируются расширенные и деформированные просветы бронхов.

Рисунок 3 – Визуализация просветов бронхов при подострой форме АИЛТ

При манифестации подострой формы АИЛТ, по данным КТ, у 24 (37,5%) больных выявлены двусторонние инфильтративные изменения с КТ-паттерном ОП, что можно считать часто встречаемым лучевым признаком процесса (рисунок 4).

При анализе данных ФВД, КИФВД у пациентов с подострой формой АИЛТ и КТ-паттерном ОП в 12,5% случаев определялись умеренно выраженные рестриктивные нарушения, в 8,3% случаев обструктивные нарушения вентиляционной способности, в 20,8% случаев смешанные нарушения вентиляционной способности, ДСЛ в среднем снижалась до  $73,1 \pm 9,4\%$  от должной величины.



При КТ в легочном электронном окне выявляются двусторонние перибронховаскулярные и субплевральные участки уплотнения легочной ткани по типу ОП (а, б, в)

Рисунок 4 – КТ-паттерн ОП при манифестации подострой формы АИЛТ

КТ-паттерн НСИП в виде различной степени распространенности участков снижения пневматизации по типу «матового стекла» выявлен у 20 (31,2%) больных, без преобладания в верхних или нижних отделах, правом или левом легком. Отмечено преобладание изменений в субплевральных и наддиафрагмальных отделах (73,4%), что характерно для КТ-паттерна НСИП (рисунок 5).

При анализе показателей ФВД, КИФВД у пациентов с подострой формой АИЛТ и КТ-паттерном НСИП в 30,0% случаев определялись рестриктивные нарушения, в 20,0% случаев смешанные нарушения вентиляционной способности, ДСЛ в среднем снижалась до  $45 \pm 7,8\%$  от должной величины.

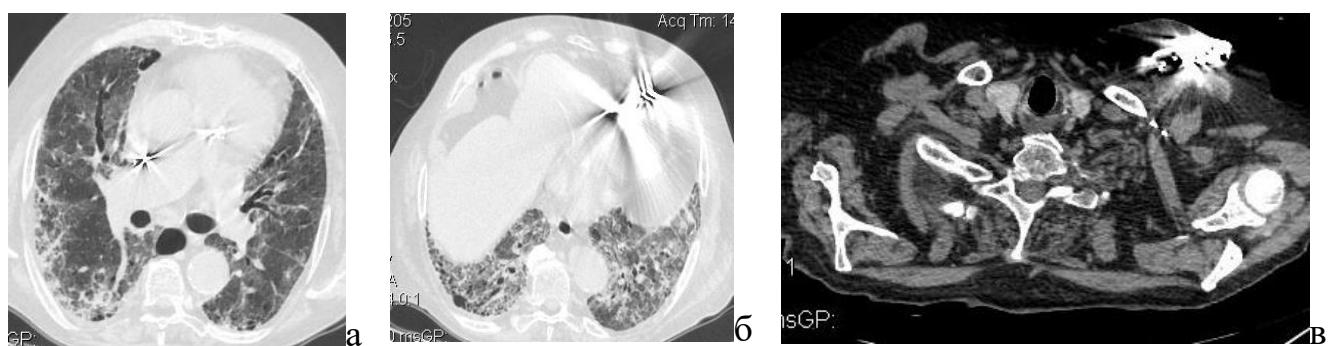


При КТ в легочном электронном окне выявляются двусторонние зоны «матового стекла» различной протяженности (а, б, в)

Рисунок 5 – КТ-паттерн НСИП при манифестации подострой формы АИЛТ

КТ-паттерн ОИП при подострой форме процесса встречался не часто, выявлен у 2 (3,1%) пациентов и требовал дифференциальной диагностики, в первую очередь, с проявлениями ИЛФ и необходимости тщательного динамического наблюдения (рисунок 6).

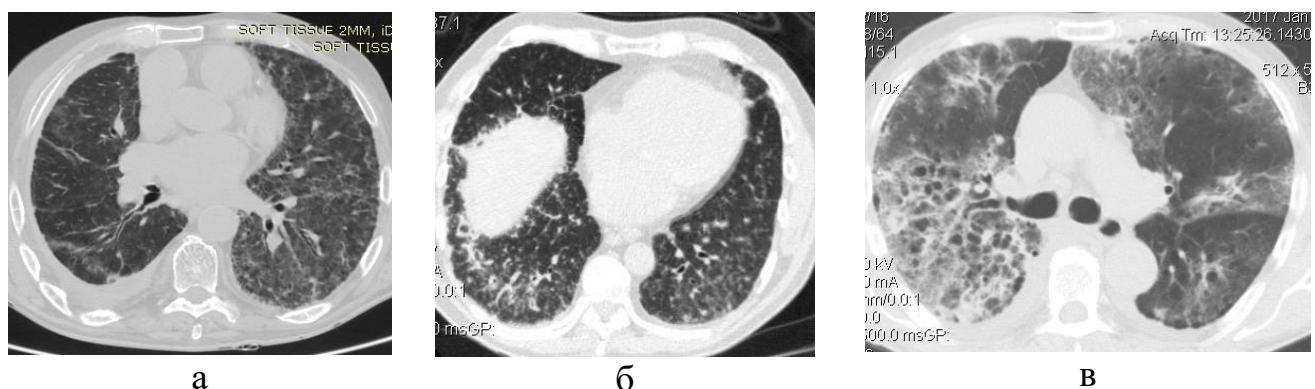
При анализе данных ФВД, КИФВД у обоих пациентов (100,0%) с подострой формой АИЛТ и КТ-паттерном ОИП определялись выраженные рестриктивные нарушения вентиляционной способности, ДСЛ снижалась до  $31 \pm 3,2\%$  от должной величины.



При КТ в легочном электронном окне – двусторонние субплевральные ретикулярные изменения, диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла», на фоне чего визуализируются тракционные бронхэктазы, небольшой протяженности участки «сотового легкого», отчетливый апикобазальный градиент изменений, липоматоз средостения - КТ-паттерн ОИП (а, б). В мягкотканном электронном окне визуализируется щитовидная железа с признаками диффузно повышенной плотности до +96 НУ (б).

Рисунок 6 – Пациент К., 85 л., подострая форма АИЛТ, прием амиодарона в дозе 200 мг в день в течение 9 лет (41660/C17)

У 18 (28,1%) пациентов по данным КТ отмечались смешанные изменения, без отчетливого преобладания того или иного КТ-паттерна, позволяющего достоверно охарактеризовать вид возможной интерстициальной пневмонии (рисунок 7).

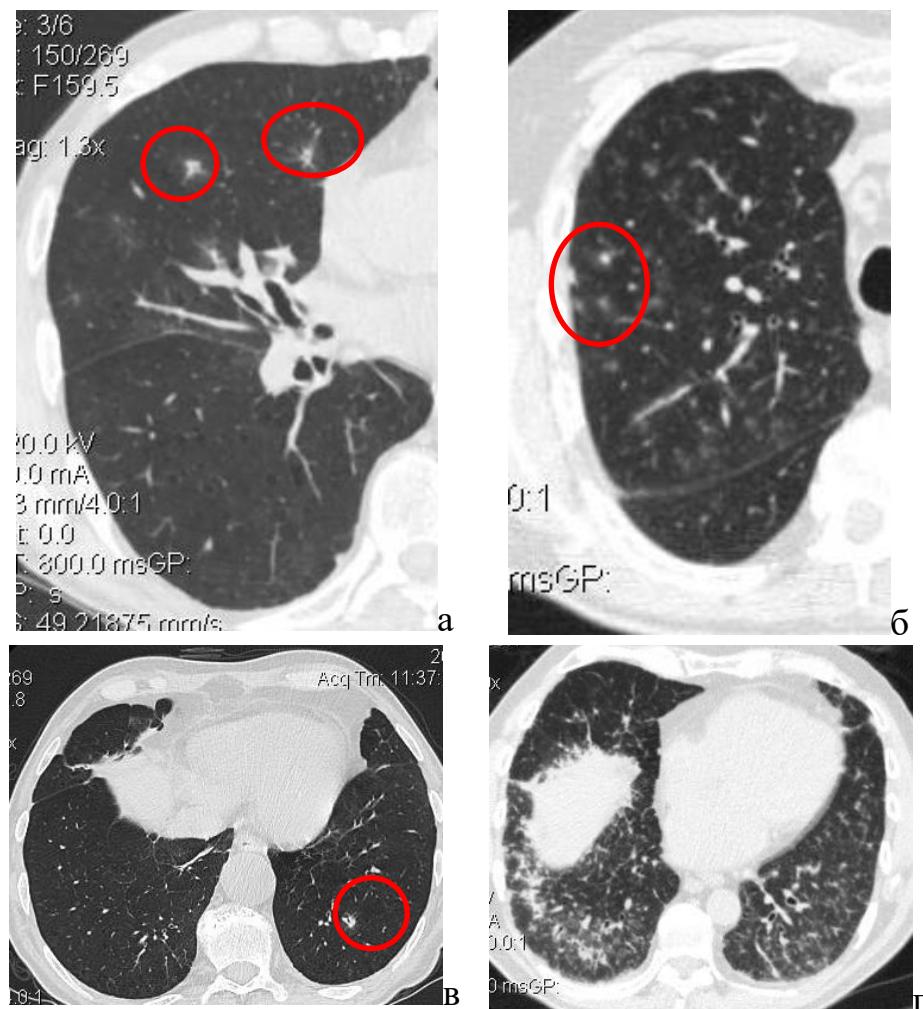


При КТ в легочном электронном окне определяются распространенные ретикулярные изменения, неравномерное снижение пневматизации по типу «матового стекла» с преобладанием в левом легком, правосторонний гидроторакс (а); двусторонние перибронхиально расположенные непротяженные фокусы инфильтрации, выпот в правой плевральной полости (б); зоны альвеолярно-интерстициальной инфильтрации на фоне панлобулярной эфмиземы в верхних отделах легких (в)

Рисунок 7 – Различные варианты альвеолита без преобладающего КТ-паттерна при подострой форме АИЛТ

При анализе результатов исследования ФВД, КИФВД у пациентов с подострой формой АИЛТ и КТ-паттерном смешанных изменений в 11,1% случаев определялись рестриктивные изменения, в 16,7% случаев обструктивные нарушения вентиляционной способности, в 22,2% случаев смешанные изменения, ДСЛ снижалась в среднем до  $56 \pm 4,2\%$  от должной величины.

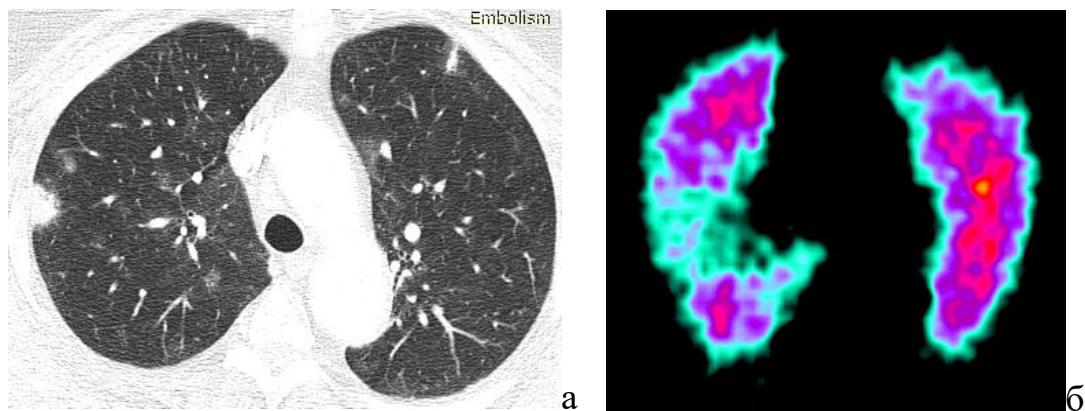
Очаговые изменения при манифестации подострой формы АИЛТ, по данным нашего исследования, не выявлены. Встреченные нами в описаниях КТ очаговые изменения, на наш взгляд, являются ошибочными, а выявленные изменения представлены непротяженными перибронхиальными фокусами инфильтрации легочной ткани или внутридолльковыми интерстициальными фокусами уплотнения по типу «матового стекла» (рисунок 8).



При КТ в легочном электронном окне выявляются непротяженные фокусы перибронхиальной инфильтрации легочной ткани в нижней доле слева, в средней доле справа (а, в); в верхней доле справа выявляются внутридольковые интерстициальные фокусы инфильтрации по типу «матового стекла» на фоне двусторонних интерстициальных изменений с преобладанием локализацией в нижних отделах (б, г)

Рисунок 8 – Очаговоподобные изменения в легких при подострой форме АИЛТ

Участки консолидации легочной ткани треугольной формы, расположенные субплеврально, выявлены у 31 (48,4%) пациента, что являлось одним из частых рентгенологических симптомов и требовало дообследования пациента с помощью радиологического исследования для исключения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (рисунок 9).

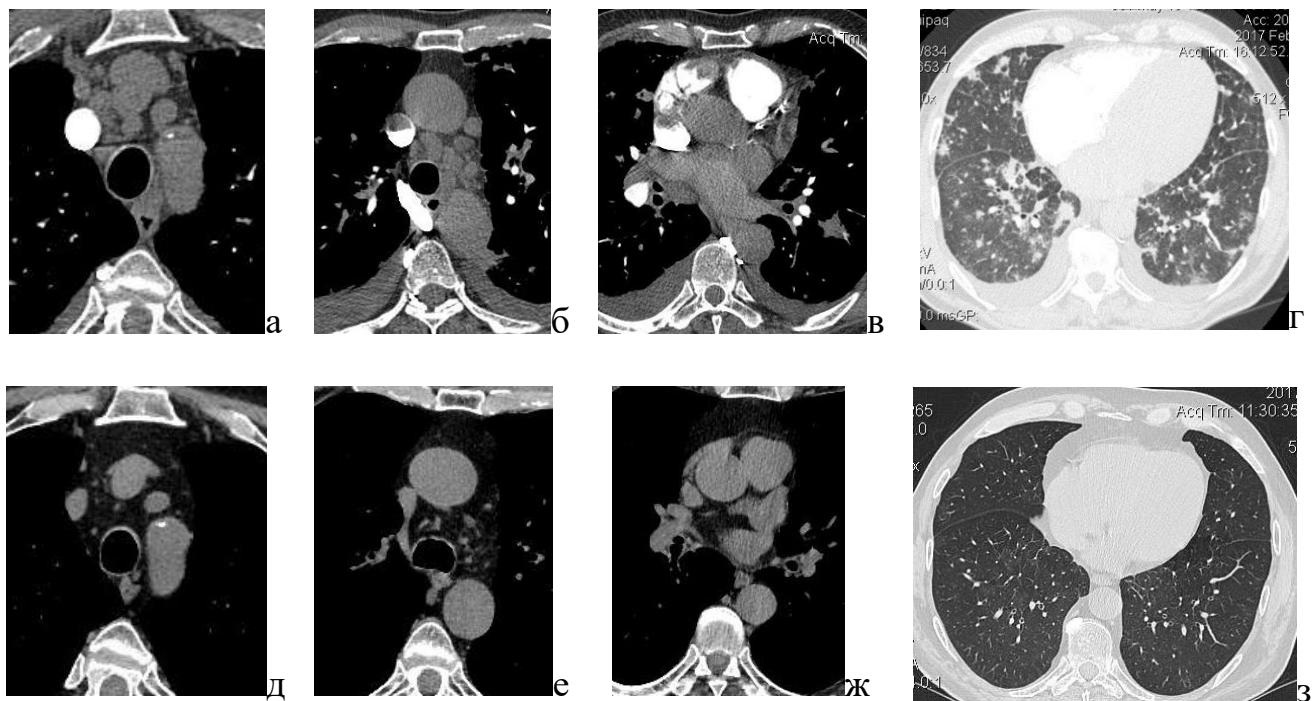


При КТ в легочном электронном окне на фоне двусторонних интерстициальных изменений в легких выявляются субплеврально локализованный участок консолидации легочной ткани близкой к треугольной форме (а); по данным ОФЭКТ определяется треугольной формы дефект перфузии (б)

Рисунок 9 – Пациент К., 73 г., подострая форма АИЛТ; в анамнезе внутривенное введение и таблетированный прием низких доз амиодарона в течение года (3106/A13)

С помощью ОФЭКТ обследованы 26 пациентов с наличием данных участков, из которых у 12 (46,2%) больных подтвержден диагноз тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

У 42 (65,6%) пациентов с подострой формой АИЛТ выявлена медиастинальная лимфоаденопатия. В период манифестации и при обострении процесса определялась выраженная (более 13мм) лимфоаденопатия в 31,8% случаев (рисунок 10). Умеренное (11-13мм) увеличение внутригрудных лимфатических узлов выявлено у 21 (31,8%) пациента вне зависимости от характера течения заболевания. Таким образом, лимфоаденопатия средостения может считаться часто встречающимся КТ-признаком АИЛТ. В период манифестации процесса выраженность медиастинальной лимфоаденопатии может быть значительной, что затрудняет дифференциальную диагностику АИЛТ с перipherическими опухолями легкого и регионарной лимфоаденопатии, лимфопролиферативными заболеваниями, другими диссеминированными процессами в легких, а также диагностику коморбидного течения АИЛТ.

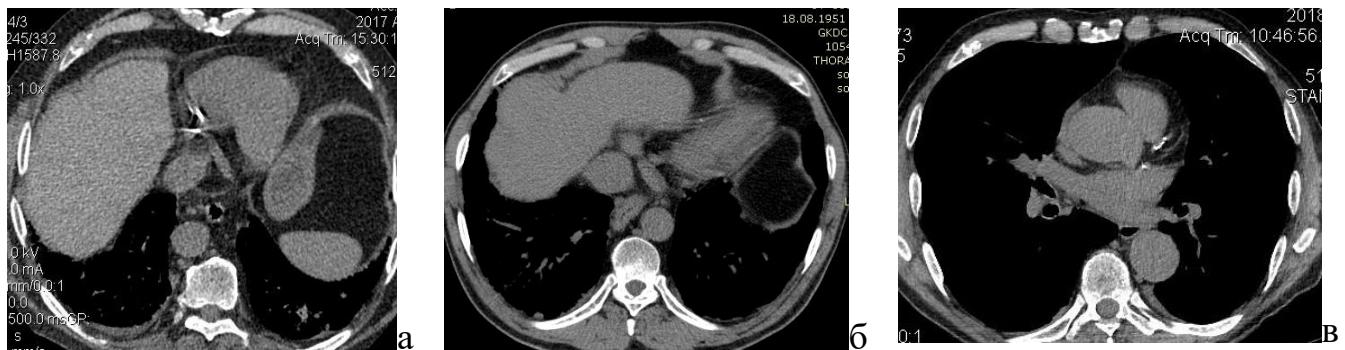


При КТ в мягкотканом и легочном электронных окнах от 02.2017 г. (а, б, в, г) и от 03.2017 г. (д, е, ж, з) определяется регресс выраженной лимфоаденопатии средостения, двустороннего гидроторакса, проявлений альвеолита.

Рисунок 10 – Пациент К., 69 л., подострая форма АИЛТ, в анамнезе низкодозовая схема приема амиодарона в течение 3 лет (29748/A17)

Плевральный выпот был отмечен у 21 (31,8%) пациента с подострой формой АИЛТ (рисунок 10 б, в, г). У 15 (71,4%) пациентов с плевральным выпотом, наряду с проявлениями АИЛТ в легочной ткани, была определена ТЭЛА: в 1 случае выявлена тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии по данным КТ-АГ, в 12 случаях тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии по данным радионуклидного исследования. Кроме того, в 1 случае плевральный выпот существовал до возникновения АИЛТ, а в 1 случае плевральный выпот сочетался с новообразованием легкого. Таким образом, по данным нашего исследования выпот в плевральных полостях не являлся изолированной формой АИЛТ, а характеризовал проявления сердечной недостаточности, сосудистых или других коморбидных процессов.

У 14 (21,2%) пациентов определялось невыраженное утолщение и деформация плевры. Локализация утолщения плевры преимущественно в нижних отделах легких, реберно-диафрагмальных углах, наряду с частой встречаемостью плеврального выпота у пациентов с АИЛТ, позволяет нам расценивать эти изменения как остаточные после ранее перенесенного гидроторакса (рисунок 11).

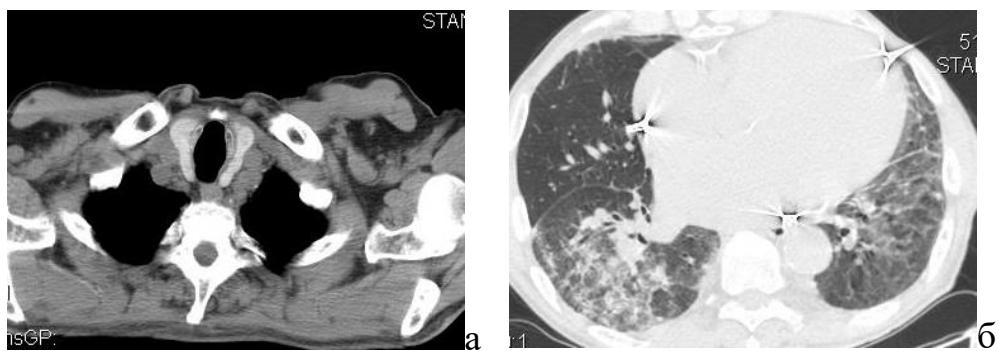


При КТ в мягкотканном электронном окне определяются двустороннее утолщение и деформация контура плевры в задне-базальных отделах легких (а, б, в).

**Рисунок 11 – Утолщение и деформация плевры у пациентов с подострой формой АИЛТ**

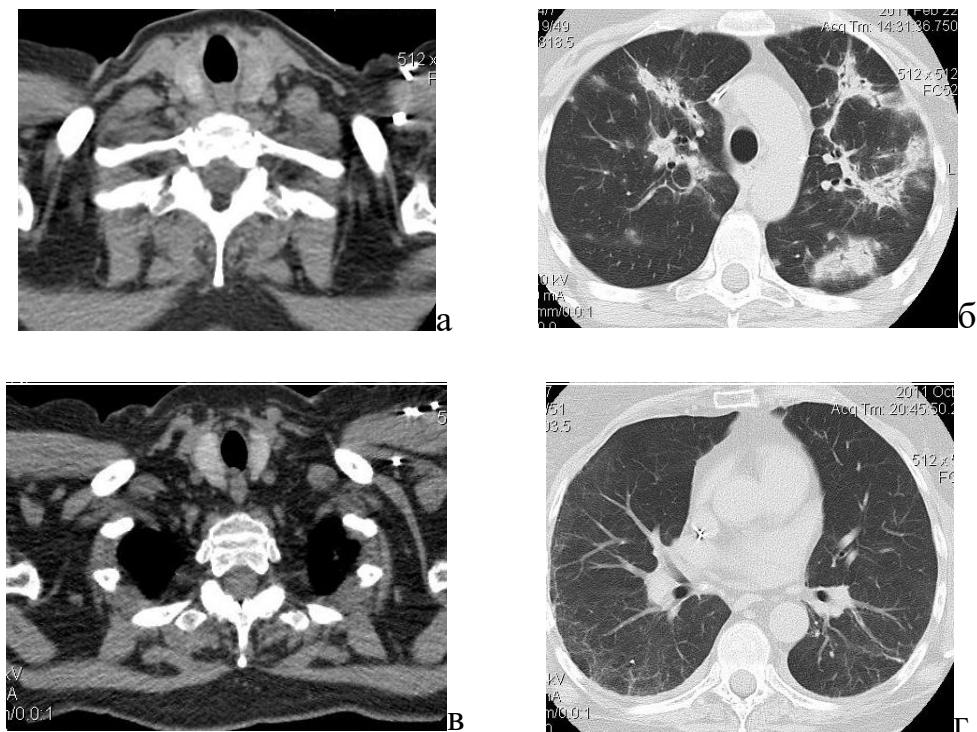
В нашей работе у 32 (35,6%) пациентов с АИЛТ выявлено повышение плотности щитовидной железы выше +80 HU (максимально до 134 HU) (рисунок 12), в одном случае возникшее при динамическом наблюдении пациента с подострой формой АИЛТ (рисунок 13).

В данном клиническом примере у пациентки с клинико-лучевым диагнозом подострая форма АИЛТ, несмотря на регресс рентгенологических проявлений в легочной ткани, нарастающее повышение плотностных показателей щитовидной железы подозрительно на проявления её амиодарон-индуктированного поражения, пациентка направлена на консультацию к эндокринологу (рисунок 13).



При КТ в мягкотканном электронном окне выявлено диффузное повышение плотности щитовидной железы до 134 HU (а); в легочном электронном окне выявляются признаки текущего альвеолита (б).

Рисунок 12 – Пациент Г., 63 г., подострая форма АИЛТ, в анамнезе применение насыщающей схемы терапии в течение 2 лет (29337/A16)

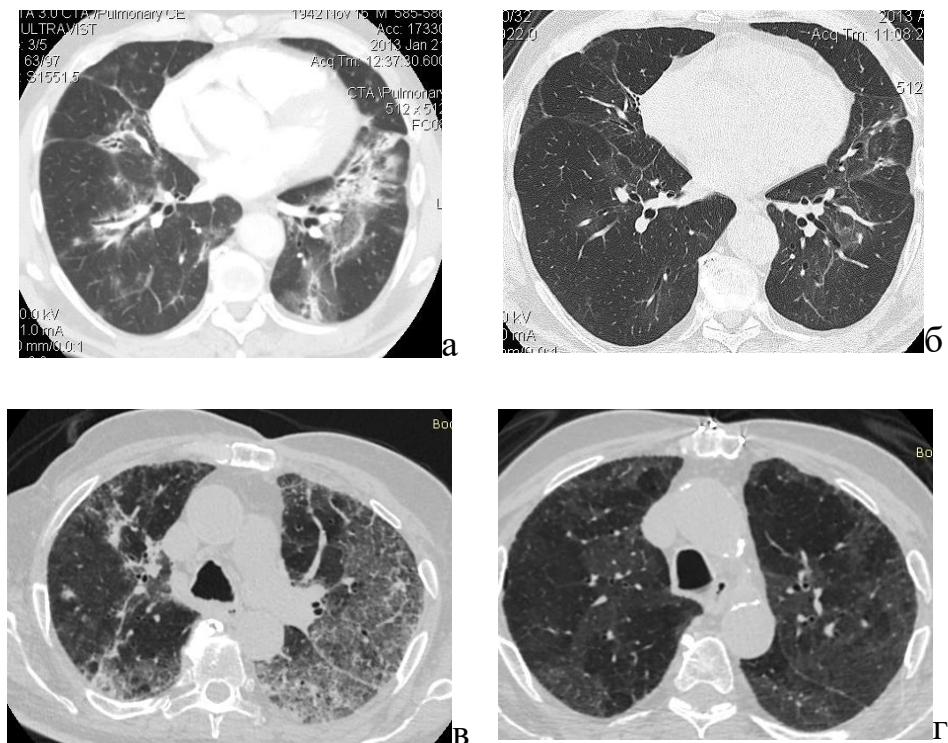


При КТ в мягкотканном и легочном электронных окнах от 22.02.2011 г. (а, б) и 12.10.2011 г. (в, г) определяется регресс двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений в легких с КТ-паттерном ОП, нарастание диффузного повышения плотностных показателей щитовидной железы до + 102 HU.

Рисунок 13 – Пациентка К., 61 г., подострая форма АИЛТ, принимала амиодарон в дозе 200 мг в течение 3,5 лет (12043/A11)

При анализе данных КТ у 57 (86,4%) пациентов с подострой формой АИЛТ выявлено расширение легочной артерии до 30-35мм у 46 (69,7%) пациентов, выше 35мм у 11 (16,7%) больных, что в сочетании с мозаичностью легочного рисунка перфузионного характера и дисковидными ателектазами может косвенно свидетельствовать о наличии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

У 8 (12,1%) пациентов в период манифестации процесса по данным первичной КТ выявлялись изменения, характерные для стадии частичного регресса проявлений АИЛТ (рисунок 14).

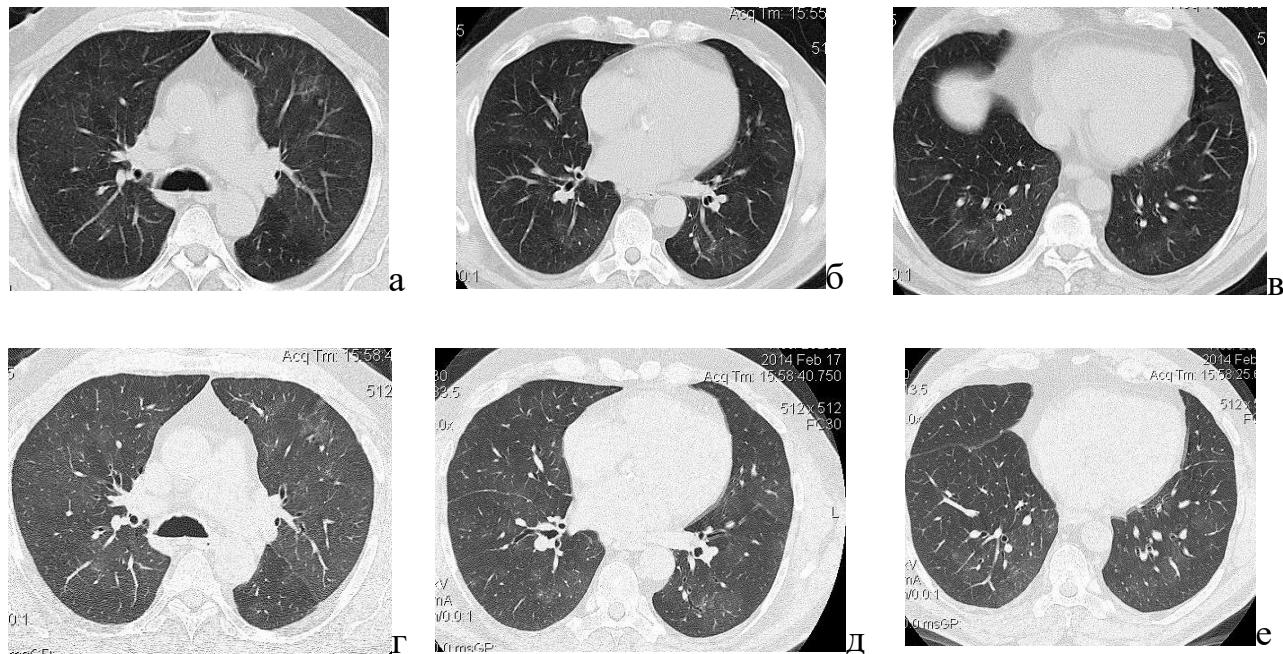


При динамическом КТ наблюдении в легочном электронном окне определяется регресс текущего альвеолита на фоне гормональной терапии (01.2013-04.2013 гг.) (а, б); регресс альвеолита на фоне отмены препарата без применения гормональной терапии (09.2014 – 10.2014 гг.) (в, г).

Рисунок 14 – Характерные лучевые признаки частичного регресса изменений при подострой форме АИЛТ

Это может быть связано с поздней выявляемостью процесса, наличием определенных затруднений в выполнении компьютерно-томографического исследования на этапе амбулаторного звена.

У 3 (4,5%) пациентов был отменен амиодарон в условиях поликлиник, основываясь на данных рентгенологического исследования, и рекомендовано дообследование. Отмена препарата, как главное звено терапии АИЛТ, повлекла частичный регресс изменений в легких, который мы визуализировали на момент выполнения первичной компьютерной томографии (рисунок 15).



При КТ грудной клетки в легочном электронном окне определяются слабоинтенсивные двусторонние интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с перибронховаскулярным характером распределения (а, б, в), в зоне которых при проведении ВРКТ визуализируются деформированные просветы мелких бронхов (г, д, е).

Рисунок 15 – Пациент К., в анамнезе прием амиодарона в схеме 220 мг/5 дней в неделю в течение 5 лет, подострая форма АИЛТ в стадии частичного рентгенологического регресса по данным КТ (11574/A14)

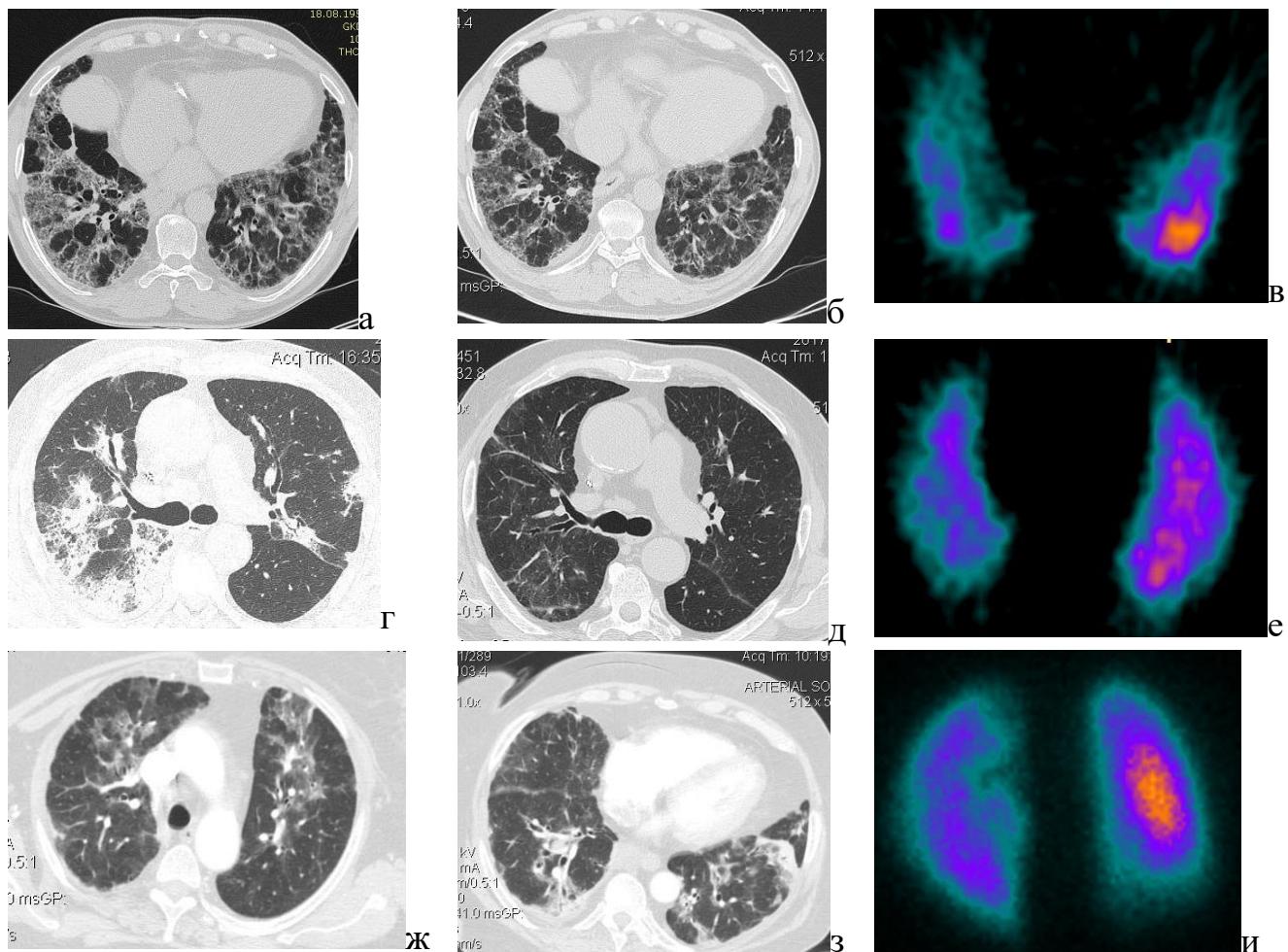
У пациента на фоне приема амиодарона по данным РГ заподозрен интерстициальный процесс, препарат отменен на этапе поликлинического звена, рекомендовано дообследование. По данным КТ-исследования, выявляются двусторонние перибронховаскулярно расположенные участки по типу «матового стекла» и непротяженные ретикулярные изменения, на фоне чего прослеживаются умеренно деформированные просветы мелких бронхов. По данным ФВД, КИФВД, вентиляционных нарушений не выявлено, ДСЛ снижена до 74% от должного. Клинико-рентгенологический диагноз – подострая форма АИЛТ в стадии частичного регресса рентгенологических проявлений.

В группе с подострой формой АИЛТ 39 (60,9%) пациентам была выполнена ОФЭКТ, по результатам которой у 22 (56,4%) пациентов выявлены выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, у 17 (43,6%) пациентов перфузионные нарушения средней степени выраженности, минимальные перфузионные нарушения не выявлялись (таблица 20). У 17 (43,6%) пациентов при первичном обследовании выявлена тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Таблица 20 – Данные первичной ОФЭКТ у пациентов с подострой формой АИЛТ

Данные ОФЭКТ	Абс.	%
Диффузные нарушения микроциркуляции	39	100
Минимальные	0	0
Умеренные	17	43,6
Выраженные	22	56,4
Признаки обструкции	7	17,9
Признаки ТЭЛА мелких ветвей	17	43,6

В нашем исследовании ОФЭКТ выполнялась на разных стадиях процесса: 22 (56,4%) пациентам в активную фазу текущего альвеолита, 17 (43,6%) пациентам на стадии частичного клинико-рентгенологического регресса (рисунок 16). Полученные данные демонстрируют отсутствие корреляции между распространенностью и степенью выраженности проявлений альвеолита в легких по данным КТ и степенью диффузных нарушений микроциркуляции по данным ОФЭКТ.



При КТ в динамике (11.06.2015 – 05.11.2015 гг.) определяется стадия частичного регресса двусторонних интерстициальных изменений в легких (а, б), по данным ОФЭКТ от 09.11.2015 г. выявлены выраженные нарушения микроциркуляции, определяются локальные неправильной формы дефекты перфузии, дефект перфузии близкий треугольной форме, расположенный в правом легком в зоне неизмененной легочной ткани (ТЭЛА мелких ветвей) (51174/A13). При КТ в динамике (16.04.2016 г.-13.02.2017 г.) определяется стадия фиброзных изменений в легких (г, д), по данным ОФЭКТ от 24.03.2017 г. выявлены средней степени диффузные нарушения микроциркуляции, зоны значительного снижения перфузии (треугольной формы), расположенные в зоне неизмененной легочной ткани (признаки ТЭЛА мелких ветвей) (е). (33429/A16). При КТ от 16.09.2016 г. определяется стадия манифестации альвеолита (ж, з), по данным ОФЭКТ от 28.11.2016 г., выявлены локальные нарушения микроциркуляции, соответствующие зонам консолидации и диффузное снижение перфузии в зонах «матового стекла» (66027/A16).

Рисунок 16 – Варианты стадий рентгенологических изменений в легких при АИЛТ на момент выполнения ОФЭКТ

Таким образом, сосудистые нарушения нельзя объяснить наличием инфильтративных изменений в легких и, как следствие, наличием только лишь острого воспаления. Можно сделать вывод, что изменения микрососудистого русла в результате токсического воздействия амиодарона носят стойкий характер поражения различной степени выраженности, а значительный процент выявленной тромбоэмболии по данным первичного ОФЭКТ исследования свидетельствует о возможном формировании эндотелиальной дисфункции, увеличения риска тромбообразования и, как следствие, развития «*thrombosis in situ*».

Общий анализ данных ФВД у пациентов с подострой формой АИЛТ в 40,6% случаев выявил умеренный рестриктивный и смешанный тип изменений вентиляционной способности легких. По данным КИФВД, отмечалось значительное снижение ДСЛ ( $53\pm2,8\%$  от должной величины) при умеренном снижении остаточного объема легких ( $79\pm6,3\%$  от должной величины) без резкого изменения ЖЕЛ ( $60,0\pm28,92\%$  от должной величины). Таким образом, снижение диффузионной способности легких до значительных и резких значений наряду с клинико-рентгенологическими проявлениями являлось характерным признаком лекарственно-индуцированного поражения легких при применении амиодарона. Данные функциональных методов исследования у пациентов с подострой формой АИЛТ приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Данные функциональных исследований (ФВД, КИФВД) у пациентов с подострой формой АИЛТ

Показатель	Абс.	%
ФВД норма	33	51,6
ФВД рестрикция	13	20,3
ФВД обструкция	5	7,8
ФВД смешанный тип	13	20,3
ДСЛ норма	4	6,3
ДСЛ умеренное снижение	13	20,3

## Продолжение таблицы 21

ДСЛ значительное снижение	25	39,1
ДСЛ резкое снижение	10	15,6
КИФВД не выполнялось	12	18,7

У 2 (3,0%) пациентов мы наблюдали острую форму АИЛТ.

Клиническими проявлениями острой АИЛТ являлись остро возникшая и быстропрогрессирующая одышка, изменение газового состава крови, требующие госпитализации в отделение реанимации и интубирования пациента. У одного больного отмечался эпизод кровохаркания. При тщательном сборе анамнеза и изучении медицинских документов исключены альтернативные причины нарастающей дыхательной недостаточности. Выявлен факт внутривенного приема амиодарона в высоких дозах (900мг), по шкале, рекомендованной ВОЗ к применению в Российской Федерации - «вероятная достоверность связи ЛС – НПР».

В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии для контроля состояния пациента на фоне проводимой терапии использовалась традиционная РГ, как метод выбора для быстрого получения информации с отсутствием рисков транспортировки пациента. Однако, из-за низкой информативности метода в результате вынужденного положения пациента и получения не детализированных снимков («белые легкие») пациентам требовалось выполнение КТ исследования с целью диагностики и контроля эффективности терапии (рисунок 17 а, б).

Тяжелое клиническое состояние пациентов требовало выполнения КТ в среднем 4-5 раз, период между исследованиями составил от 3 до 12 дней.

По данным КТ, ведущим лучевым симптомом являлось наличие симметричной распространенной картины «матового стекла» без отчетливого градиента распределения изменений, деформация легочного рисунка по типу «бульжной мостовой» в виде подчеркнутости границ вторичных легочных долек и пятнистым («географическим») распределением участков «матового стекла», что соответствовало КТ-паттерну ДАП (рисунок 17, рисунок 18). У обоих

пациентов выявлен плевральный выпот, выпот в полости перикарда и кардиомегалия, умеренная (11-13мм) медиастинальная лимфоаденопатия, признаки легочной гипертензии, что соответствовало признакам застойных явлений при хронической сердечной недостаточности.

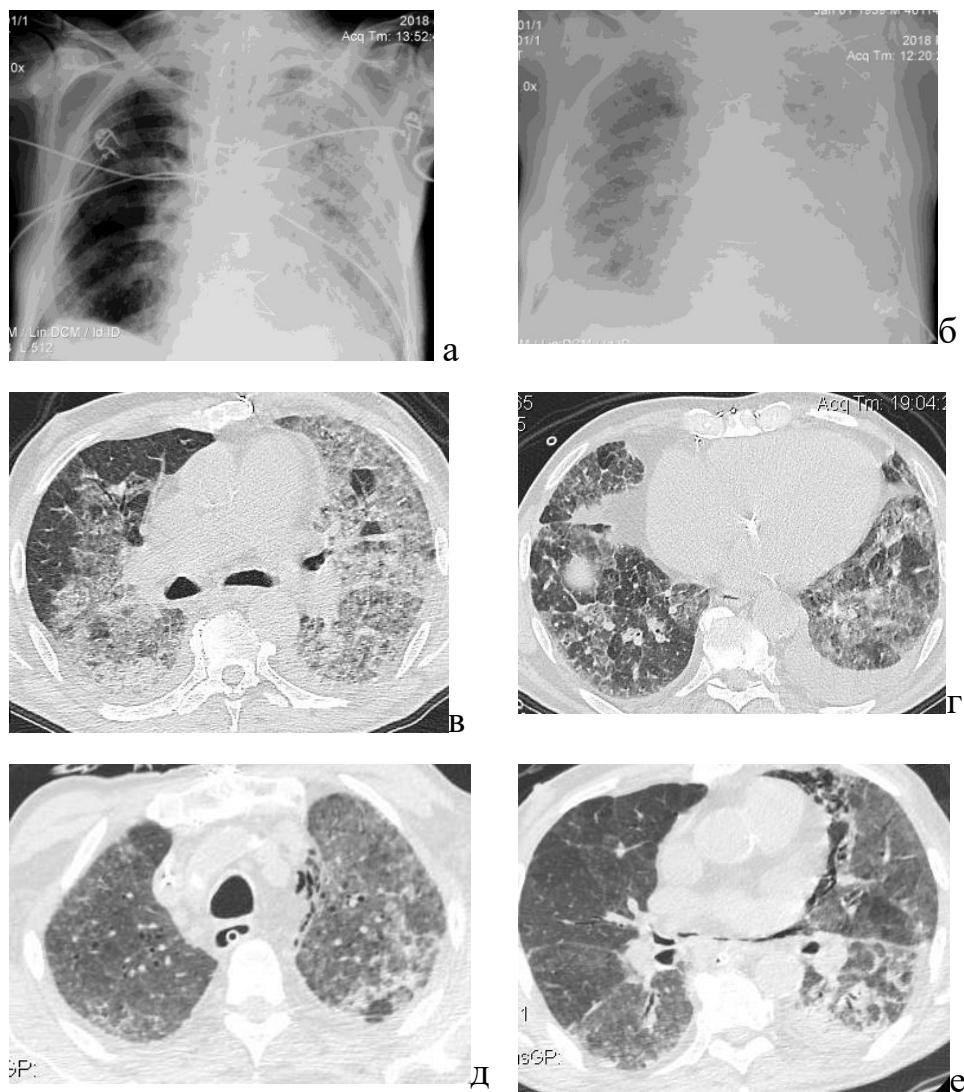
При динамическом КТ наблюдении в обоих случаях выявлены фокусы альвеолярной инфильтрации, которые были обусловлены присоединением воспалительных изменений (рисунок 17 д, е, рисунок 18 ж, з), подтвержденных лабораторными данными и данными патологоанатомических исследований.

У одного пациента отмечалось развитие пневмомедиастинума. По данным бронхоскопического исследования, дефектов трахеи и крупных бронхов не выявлено, таким образом, пневмомедиастинум носил спонтанный характер (рисунок 17 д, е).

Дифференциальная диагностика острой формы АИЛТ, протекающей как ОРДС, проводилась с кардиогенным отеком легких, инфекционно-воспалительными изменениями, обострением имеющегося альтернативного ИЗЛ с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования (общий анализ крови, ФБС, исследование БАЛЖ и др.), данных КТ.

Признаков уже имеющегося интерстициального процесса в легких у пациентов по данным КТ выявлено не было. Таким образом, была исключена картина обострения имеющегося ИЗЛ (например, идиопатического легочного фиброза), которая также характеризуется появлением двусторонних зон «матового стекла» и клиникой прогрессирующей дыхательной недостаточности.

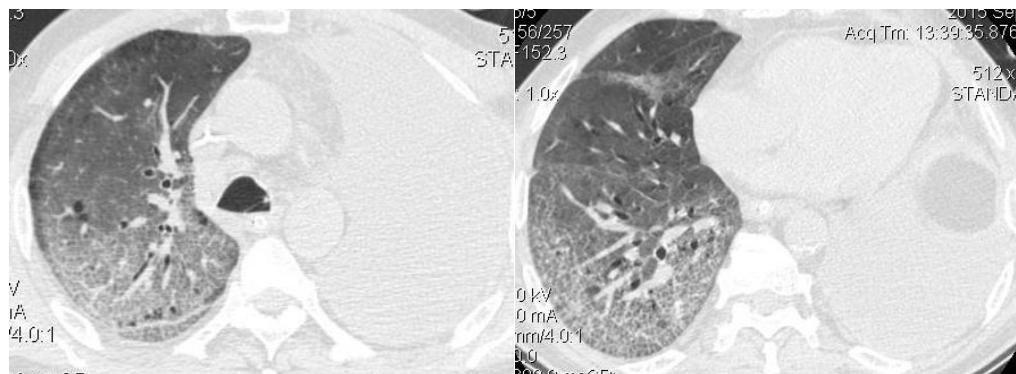
По результатам патологоанатомических исследований, у обоих пациентов выявлены признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии; перфузационная сцинтиграфия пациентам не выполнялась ввиду тяжелого состояния, требующего нахождения в реанимационных отделениях.



При РГ грудной клетки в прямой проекции (лежа) от 07.02.2018 г. и 29.01.2018 г. определяется нарастание интерстициально-альвеолярных изменений в легких, корни легких и контур диафрагмы на этом фоне нечеткие (а, б). При КТ в динамике от 23.01.2018 г. и 05.02.2018 г. определяется изменение КТ-паттерна ДАП (в, г) и появление диффузного снижения пневматизации по типу «матового стекла», фокуса альвеолярной инфильтрации в левом легком, пневмомедиастинум (д, е); сохраняется двусторонний гидроторакс, кардиомегалия, значительное расширение ствола легочной артерии (в, г, д, е).

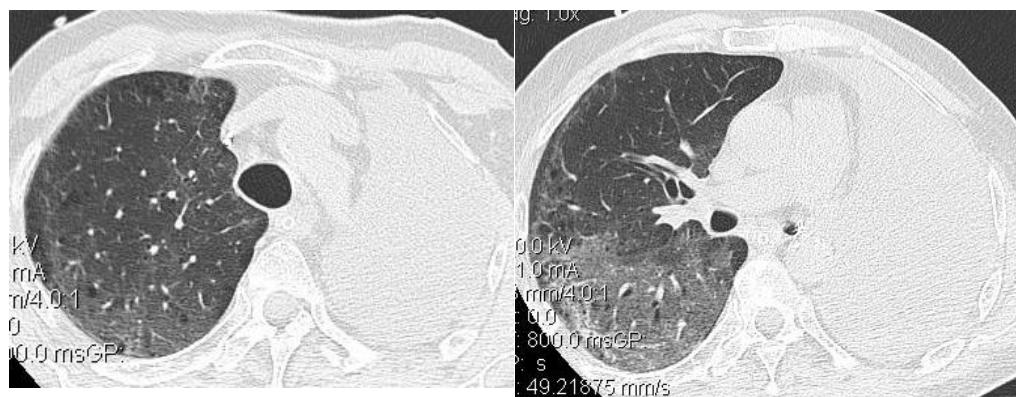
Рисунок 17 – Пациент З., 79 л., острая форма АИЛТ, в анамнезе  
внутривенное введение амиодарона (65699/A15)

Следующее клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения острого повреждения легких в ответ на токсическое действие амиодарона (рисунок 18).



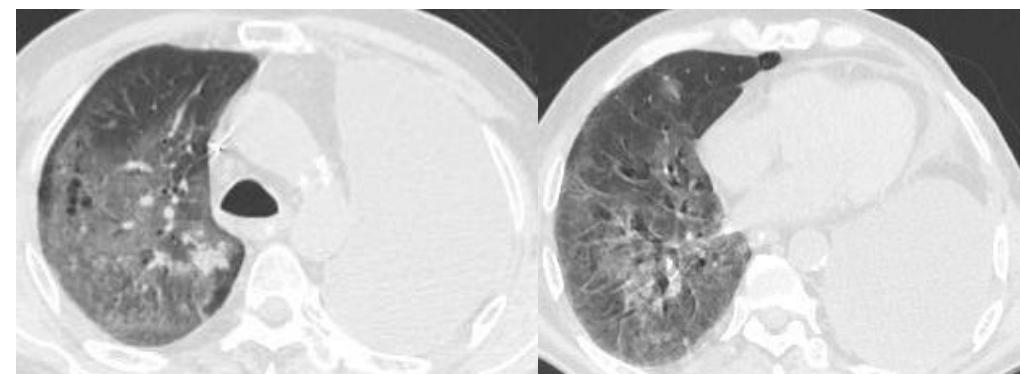
а

б



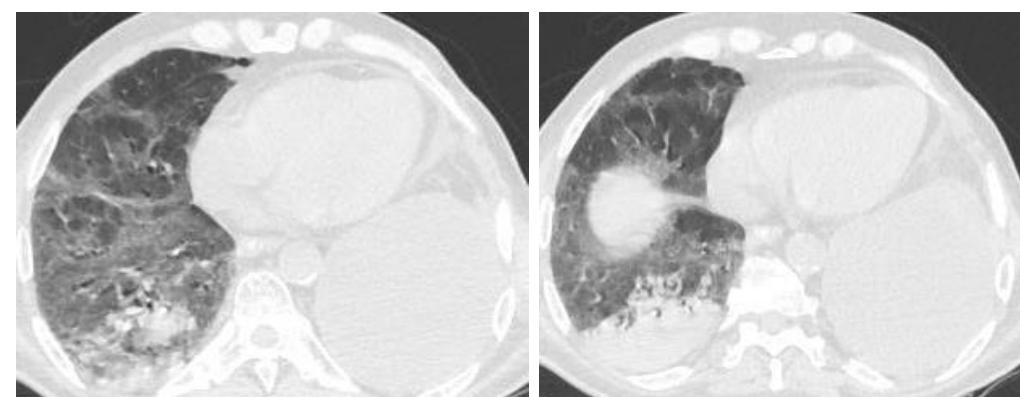
в

г



д

е



ж

з

При КТ от 30.09.2015 г. В легочном электронном окне выявлены двусторонние диффузные интерстициальные изменения с наличием КТ-паттерна ДАП, кардиомегалия, значительное расширение ствола легочной артерии, двусторонний гидроторакс (а, б). При КТ от 07.10.2015 г. На фоне терапии определяется частичный регресс выявленных изменений (в, г). Контрольное КТ от 19.10.2015 г. определяет изменение КТ-картины в виде нарастания «матового стекла» (д-з), появления фокуса инфильтрации в нижней доле единственного правого легкого (ж, з).

Рисунок 18 – Пациент К., 55 л., острая форма АИЛТ, состояние после левосторонней пульмонэктомии, в анамнезе внутривенное введение амиодарона и насыщающая схема терапии (56955/A15)

У больного в раннем послеоперационном периоде (пульмонэктомия по поводу периферического новообразования) на фоне внутривенной медикаментозной кардиоверсии амиодароном развился ОРДС (по шкале Naranjo степень достоверности причинно-следственной связи приема ЛС и побочной реакции – «вероятно» (6 баллов)). При выполнении КТ в легочной ткани определяются характерные для ДАП изменения с наличием КТ-паттерна «булыжной мостовой». Клинико-лучевой диагноз – острая форма АИЛТ.

После назначения высоких доз глюкокортикоидов через 10 дней на фоне клинико-лучевого улучшения пациент эктубирован, начато постепенное снижение дозы назначенных глюкокортикоидов (рисунок 18 в, г). Однако, уже через неделю состояние пациента резко ухудшилось, наросла одышка, признаки острой гипоксемии ( $200 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$  мм рт. ст.). По данным контрольной КТ выявлено изменение КТ-картины (рисунок 18 д, е, ж, з) в виде субтотального диффузного снижения пневматизации по типу «матового стекла», присоединения участка инфильтративных изменений, который обусловлен присоединением внутрибольничной пневмонии, подтвержденной лабораторно и патоморфологически. Пациент скончался, патологоанатомические данные подтвердили АИЛТ.

Данный клинический случай демонстрирует особенности течения АИЛТ, а именно, манифестацию заболевания на фоне длительного наркоза по поводу пульмонэктомии как дополнительного провоцирующего фактора (оксидативный стресс). Кроме того, продемонстрирована склонность к прогрессированию и рецидивированию, которые обусловлены фармакокинетическими свойствами препарата, его длительным (до полугода) периодом полувыведения. Таким образом, основная глюкокортикоидная терапия не должна проводиться под короткими курсами, а снижение дозы и отмена терапии должны проводиться под тщательным клинико-рентгенологическим контролем.

При проведении статистического анализа достоверно было подтверждено, что лучевые симптомы внесегментарной альвеолярной ( $p=0,000$ ) и интерстициальной ( $p=0,000$ ) инфильтрации, рентгенологическая картина ОП

( $p=0,044$ ) были характерны для острого/подострого течения процесса. Наряду с инфильтративными изменениями, подострая форма АИЛТ достоверно связана с участками консолидации легочной ткани ( $p=0,001$ ), требующими дообследования с помощью ОФЭКТ.

Значительное увеличение лимфатических узлов ( $p=0,002$ ), наличие гидроторакса ( $p=0,029$ ) так же достоверно связано с острым/подострым течением заболевания, свидетельствует об активности процесса и тяжести состояния пациентов, что требовало дополнительного выполнения КТ-АГ ( $p=0,001$ ).

Кроме того, статистический анализ данных пациентов с АИЛТ показал, что подострая форма достоверно значимо связана с частотой эпизодов рецидива заболевания ( $p=0,002$ ), что обусловлено длительным кумулятивным действием препарата.

### 3.2 Проявления хронического амиодарон-индуцированного поражения легких (клинические проявления, КТ, ОФЭКТ)

У 24 (26,7%) пациентов при первичном КТ-исследовании были определены признаки хронической формы заболевания, у 30 (33,3%) пациентов отмечался переход подострой формы в хроническую.

Жалобы пациентов были представлены чаще всего умеренной одышкой (91,7%) и слабостью (62,5%), без выраженных температурных реакций и резкого ухудшения самочувствия.

В группе первично хронических форм АИЛТ длительность терапии амиодароном варьировала, медианный показатель составил 3 года (от 6 месяцев до 10 лет). Медианный показатель срока от момента появления жалоб до момента постановки диагноза АИЛТ составил 11 месяцев (3 недели – 4 года), что существенно дольше срока постановки диагноза АИЛТ в группе пациентов с подострой формой заболевания.

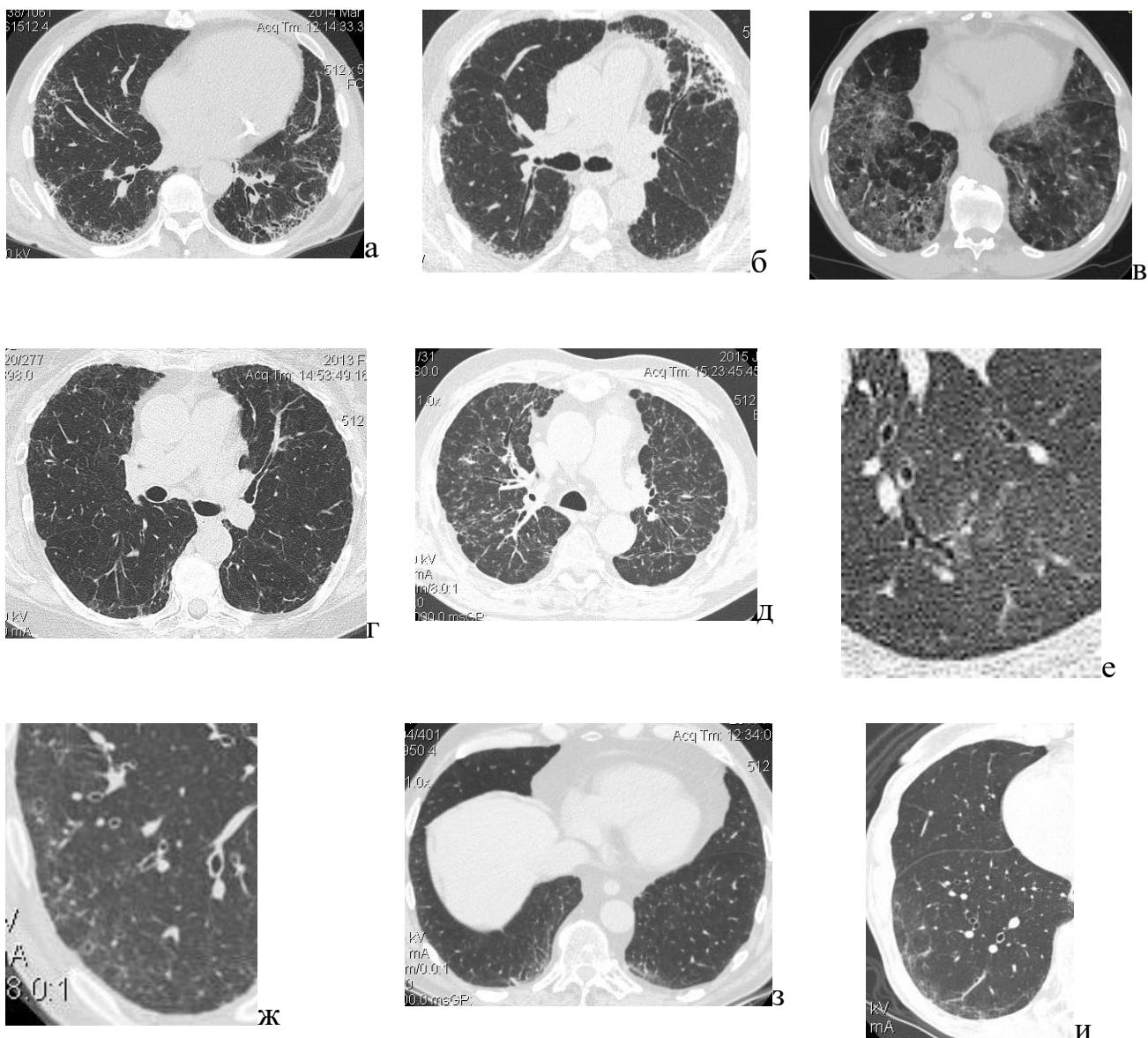
Обязательным лучевым симптомом у всех пациентов с хронической формой АИЛТ являлось наличие фиброзных изменений, протяженность и выраженность которых значительно варьировала (таблица 23, рисунок 19).

Таблица 23 – лучевые симптомы при хронической форме АИЛТ по данным КТ

Лучевые симптомы	Абс.	%
Двусторонние фиброзные изменения	37	68,5
С преобладанием одностороннего поражения	6	11,1
Диффузные (распространенные) фиброзные изменения	26	48,1
Локальные (непротяженные) фиброзные изменения	38	70,3
Перибронховаскулярное распределение фиброзных изменений	24	44,4
Распространенный внутридольковый фиброз	22	40,7
Участки субплеврального фиброза	16	29,6
Преобладание в наддиафрагмальных отделах	14	25,9
Тракционные бронхоэктазы крупных бронхов	13	24,0
Тракционные бронхиолоэктазы	31	57,4
Участки «сотового легкого»	5	7,4
Медиастинальная лимфоаденопатия умеренная	8	14,8
Выпот в полости перикарда	4	7,4
Кардиомегалия	54	100
Расширение легочной артерии	54	100
Плотность щитовидной железы более 80НУ	21	38,9

В группе первично хронических форм у 3 (12,5%) больных при выполнении КТ выявлены двусторонние интерстициальные изменения в легких с наличием ретикулярных фиброзных изменений и различной протяженности участков деформации легочного рисунка по типу «сотового легкого», нарастанием изменений к базальным отделам легких – признаки КТ-паттерна ОИП и возможной ОИП (рисунок 19 а, б).

У 7 (29,2%) пациентов двусторонний интерстициальный процесс в легких характеризовался наличием распространенных участков фиброзных изменений в легких с характерным для организующейся пневмонии перибронховаскулярным распределением, деформацией просветов бронхов в зоне выявляемых изменений, без четкого нарастания к апикальным или базальным отделам легких – признаки КТ-паттерна фиброзного варианта организующейся пневмонии (рисунок 19 в, г).



По данным КТ в легочном электронном окне выявлены: фиброзные изменения с КТ-паттерном ОИП (а, б), КТ-паттерн фиброзного варианта НсИП (в), КТ-паттерн фиброзного варианта ОП (г, д), разнообразные локальные фиброзные изменения (е-и), деформация стенок бронхов и бронхиол (е, ж).

Рисунок 19 – Виды фиброзных изменений, выявленных у пациентов с хронической формой АИЛТ

У 8 (33,3%) пациентов первичная хроническая форма АИЛТ была представлена двусторонними изменениями в виде распространенных зон «матового стекла», на фоне которого выявлялись тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы – признаки КТ-паттерна фиброзной НСИП (рисунок 19 б).

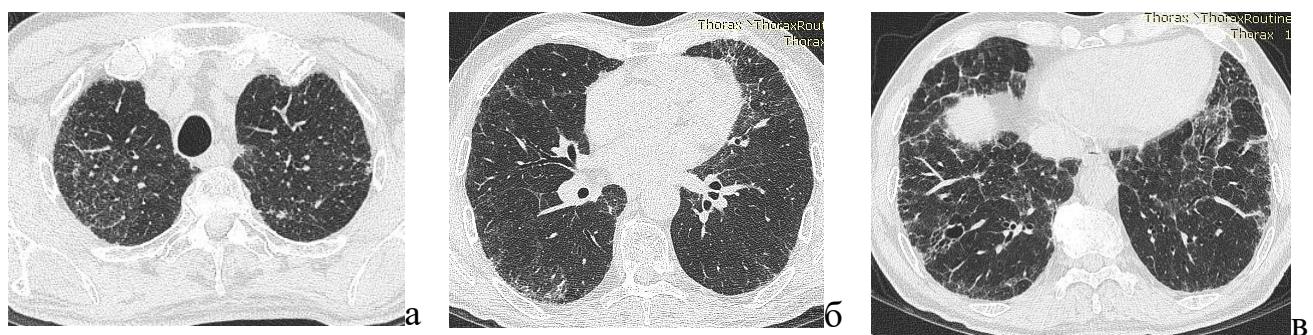
У остальных 6 (25,0%) больных выявлялись неспецифические фиброзные изменения, двусторонние, различной распространенности и локализации – неклассифицируемые фиброзные изменения (рисунок 19 е-и).

Исследование ФВД и КИФВД у пациентов с первично хронической формой АИЛТ выявило преобладание функциональных изменений, характерных для фиброзирующих заболеваний легких в виде рестриктивных нарушений выраженной степени у 17 (70,8%) пациентов, снижения ДСЛ в значительной и резкой степени у 16 (66,7%) больных (средние значения ДСЛ  $40 \pm 3,2\%$  от должных величин).

Отличительной особенностью фиброзных изменений в исходе подострых форм АИЛТ, выявленных у 30 (33,3%) пациентов, являлось преобладание фиброзных изменений с тенденцией к субплевральной (52,0%) и наддиафрагмальной (61,0%) локализации, участки перибронховаскулярной локализации фиброзных изменений (38,0%) без отчетливых КТ-признаков компенсаторного уменьшения объема легких (рисунок 19 е-и).

Определялось вовлечение в зоны локального фиброза просветов бронхов и бронхиол, с признаками деформации их просвета, формированием тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов различной протяженности, что является важным компьютерно-томографическим признаком наличия фиброза в легких (рисунок 19 д, е).

При переходе подострой формы в хроническую форму заболевания и при рецидивировании процесса наблюдалось сочетание лучевых признаков фиброза и активности процесса (участки изменения легочного рисунка по типу «матового стекла» (67,0%), фокусы альвеолярной (11,0%) и альвеолярно-интерстициальной инфильтрации (22,0%)) (рисунок 20).



При первичной КТ грудной клетки в легочном электронном окне определяются двусторонние распространенные ретикулярные интерстициальные изменения, непротяженные участки по типу «матового стекла» без отчетливого апико-базального градиента (а, б), в зоне интерстициальных изменений визуализируются тракционные бронхэкстазы (в).

Рисунок 20 – Пациент Н., 68 лет, в анамнезе прием низких доз амиодарона в течение 2,5 лет, хроническая форма АИЛТ с КТ-признаками активности заболевания (23923/A18)

В группе с первично хронической формой АИЛТ 14 (58,3%) пациентам была выполнена ОФЭКТ, по результатам которой преобладали выраженные перфузионные изменения у 9 (64,3%) пациентов, диффузные нарушения микроциркуляции средней степени выраженности выявлены у 5 (35,7%) пациентов, у 4 (28,6%) пациентов выявлена ТЭЛА при первичном обследовании (таблица 24).

Таблица 24 – Данные ОФЭКТ у пациентов с хронической формой АИЛТ

Данные ОФЭКТ	Абс.	%
Диффузные нарушения микроциркуляции	14	100
Минимальные	0	0
Умеренные	5	35,7
Выраженные	9	64,3
Признаки обструкции	3	21,4
Признаки ТЭЛА	4	28,6

Таким образом, наблюдаемые нами варианты хронической формы АИЛТ можно разделить на две группы по характеру фиброзных изменений в легких. В одной группе фиброзные изменения возникали в результате неблагоприятного

разрешения текущего альвеолита (клеточной инфильтрации), выявлялись при динамическом КТ-наблюдении или при первичной КТ в случае длительного существования не диагностированного процесса. Протяженность и интенсивность этих изменений варьировала, однако выраженного уменьшения объема легких, резких рестриктивных нарушений (ФВД, КИВФД) не возникало, нарастания степени фиброза в легочной ткани при динамическом КТ-наблюдении не определялось.

В другом случае морфологическим субстратом для хронической формы АИЛТ являлись различные фиброзные формы интерстициальных пневмоний (ОИП, фиброзная НСИП, фиброзная ОП). Эта группа, более малочисленная, характеризовалась формированием более выраженных рестриктивных изменений и перфузионных нарушений, уменьшением объема легких. Динамическое наблюдение данной группы пациентов выявляло варианты прогрессирования степени фиброза в легких.

Учитывая различную тяжесть течения заболевания при этих формах фиброза, их деление, возможно, имеет существенное клиническое значение для работы пульмонолога.

Проведение статистического анализа подтвердило, что наиболее неблагоприятными формами фиброзирования являлось формирование возможной формы ОИП ( $p=0,017$ ) и фиброзной формы НСИП ( $p=0,012$ ). Наиболее достоверно значимым лучевым признаком формирования фиброзных изменений в легких является наличие стойкой деформации просветов бронхов и бронхиол ( $p=0,001$ ), что может являться ранним диагностическим признаком фиброзирования в период текущего альвеолита. Достоверно чаще при хронической форме АИЛТ определялись выраженные и резкие диффузионные нарушения при КИФВД ( $p=0,001$ ), перфузионные нарушения микроциркуляции выраженной степени по данным ОФЭКТ ( $p=0,000$ ).

## ГЛАВА 4 ЛУЧЕВОЙ МОНИТОРИНГ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (КТ, ОФЭКТ, клинические проявления)

Для оценки течения процесса и его исхода использовались данные КТ, где оценивалось наличие и протяженность фиброзных изменений, выявлялись эпизоды рецидивирования, признаки прогрессии заболевания и присоединения коморбидной патологии легких. Кроме того, использовались результаты выполненных радионуклидных исследований, которые назначались с целью подтверждения/исключения сосудистых осложнений и диагностики диффузных нарушений микроциркуляции.

Нами были выявлены следующие возможные варианты течения и исходы АИЛТ: полный регресс, исход в пневмофиброз различной протяженности, прогрессирование процесса (в том числе фиброзных изменений), рецидивирование процесса, присоединение сосудистых осложнений, присоединение другой коморбидной патологии легких, ухудшающей течение и прогноз заболевания.

Критерием полной излеченности больных (благоприятное течение и прогноз) являлось клиническое улучшение в виде исчезновения одышки и кашля, регресс выявленных изменений и отсутствие коморбидной патологии по результатам лучевых методов исследования (РГ, КТ органов грудной клетки), нормализация/улучшение показателей КИФВД, в первую очередь ДСЛ.

Полученные нами данные о диффузных нарушениях микроциркуляции, по итогам выполненных в динамике ОФЭКТ, свидетельствуют о стойких нарушениях микрососудистого русла у пациентов с АИЛТ, и поэтому условие нормализации микроциркуляции в динамике не включено в критерии полной излеченности пациента. Однако пациенты с нарастанием диффузных нарушений микроциркуляции в динамике, даже при полном рентгенологическом регрессе изменений в легких по данным КТ, отнесены нами к неблагоприятному течению процесса в группу пациентов с сосудистыми осложнениями.

При анализе данных 90 пациентов с АИЛТ: у 15 (16,7%) наблюдалось благоприятное течение, у 70 (77,7%) – неблагоприятное.

У 5 (5,6%) пациентов с подострой формой АИЛТ отсутствовали признаки осложненного и коморбидного течения процесса при первом КТ-исследовании и данные динамического обследования, ввиду чего пациент не мог быть отнесен однозначно к группе благоприятного или неблагоприятного течения.

У 25 (35,7%) пациентов мы наблюдали сочетание возможных неблагоприятных вариантов течения процесса и его исхода, таких как, формирование фиброзных изменений и ТЭЛА, рецидивирующее течение на фоне формирование фиброза и присоединение ТЭЛА и др. (рисунок 21).

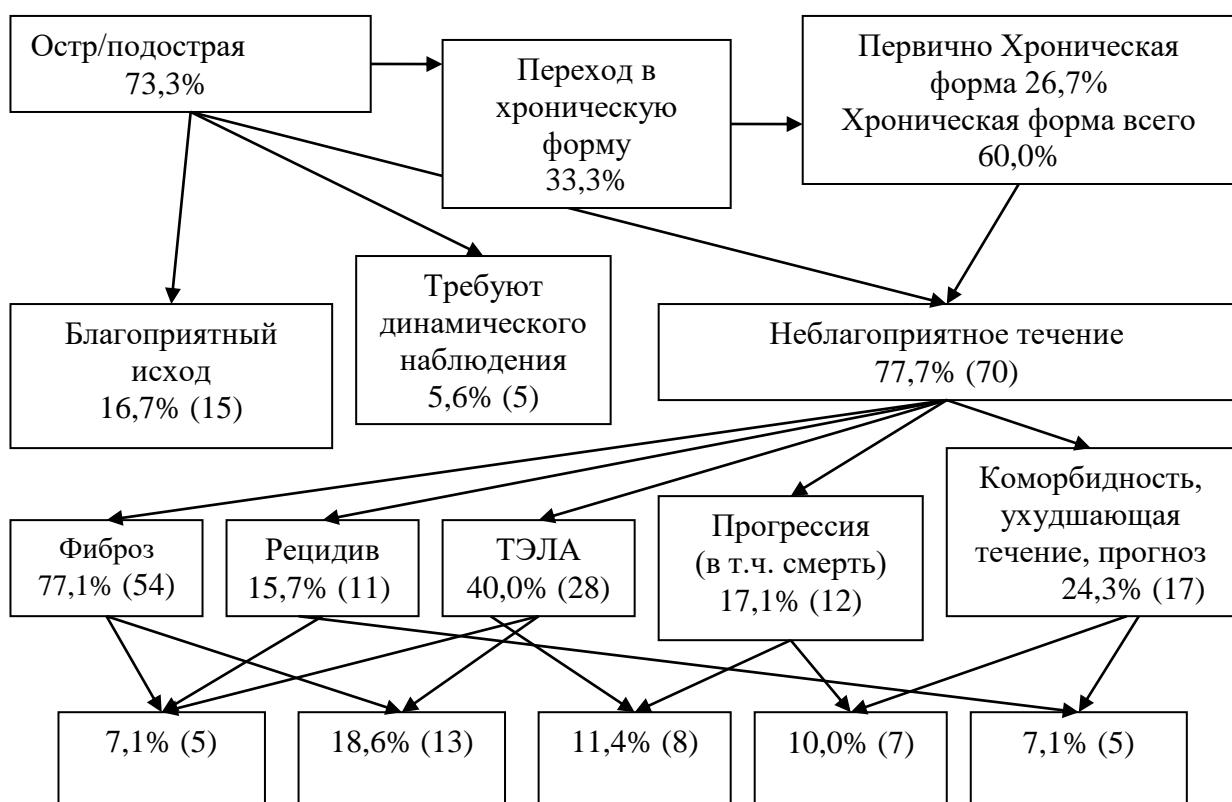


Рисунок 21 – Возможные варианты течения и исхода АИЛТ

#### 4.1 Благоприятное течение и исход амиодарон-индуцированного поражения легких

Группу пациентов с благоприятным течением процесса составили 15 (16,7%) человек. В группу включены пациенты с полным клинико-рентгенологическим регрессом заболевания по данным динамического КТ и ОФЭКТ наблюдения, а также пациенты, у которых по данным однократного КТ-исследования не были выявлены признаки неблагоприятного течения процесса в виде фиброзных изменений, коморбидной сосудистой или иной патологии.

В подгруппе с благоприятным течением было 9 (60,0%) мужчин, в подгруппе с неблагоприятным – 51 (72,86%) мужчина, подгруппы были однородны по полу ( $p=0,36$ , точный критерий Фишера).

Средний возраст в подгруппе группы с благоприятным течением составил  $70,06\pm8,4$ , в подгруппе с неблагоприятным –  $72,07\pm6,9$ , подгруппы однородны по возрасту ( $p=0,31$ , точный критерий Фишера).

У пациентов с благоприятным течением АИЛТ, по данным анамнеза, эпизоды внутривенного введения препарата не отмечены; у 3 (20,0%) пациентов отмечался эпизод применения насыщающей схемы терапии; у 2 (13,3%) пациентов амиодарон применялся в дозировке 100 мг в день; у 4 (26,7%) больных в схеме 200 мг 5 дней в неделю; у 7 (46,7%) пациентов по 200 мг ежедневно и у 1 (6,7%) больного имело место сочетание насыщающей и поддерживающей схемы терапии. Таким образом, схемы терапии амиодароном в группе варьировали, но преобладали пациенты с низкодозовыми схемами терапии.

Медианный показатель длительности приема препарата составил 2 года (от 1 года до 5 лет).

Медианный показатель длительности периода от возникновения жалоб до момента постановки диагноза АИЛТ составил 4 месяца (2 – 10 месяцев).

Наиболее частыми жалобами в группе благоприятного течения являлись усиление/возникновение одышки (86,7%), кашель (60,0%), температурные

реакции (46,7%), что свидетельствует о наличии достаточно яркой клинической картины.

Данные лучевого обследования группы пациентов с благоприятным исходом представлены в таблицах 26-29.

Таблица 26 – Количество выполненных ОФЭКТ – исследований у пациентов с благоприятным течением АИЛТ

		Количество ОФЭКТ				Всего пациентов
		0	1	2	3	
Благоприятное течение	Частота	7	5	1	2	15
	%	46,7%	33,3%	6,7%	13,3%	100,0%

Таблица 27 – Количество выполненных КТ-исследований у пациентов с благоприятным течением АИЛТ

		Количество КТ					Итого
		1	2	3	4	5	
Благоприятное течение	Частота	15	8	2	1	4	15
	%	100,0%	53,3%	13,3%	6,7%	26,7%	100,0%

Таблица 28 – Длительность КТ-наблюдения у пациентов с благоприятным течением АИЛТ

		Длительность наблюдения КТ, год					Итого
		1	2	3	4	5 и более	
Благоприятное течение	Частота	3	7	1	1	2	15
	%	20,0%	46,7%	6,7%	6,7%	13,3%	100,0%

Таблица 29 – Сроки выполнения первого контрольного КТ-исследования у пациентов с благоприятным течением АИЛТ

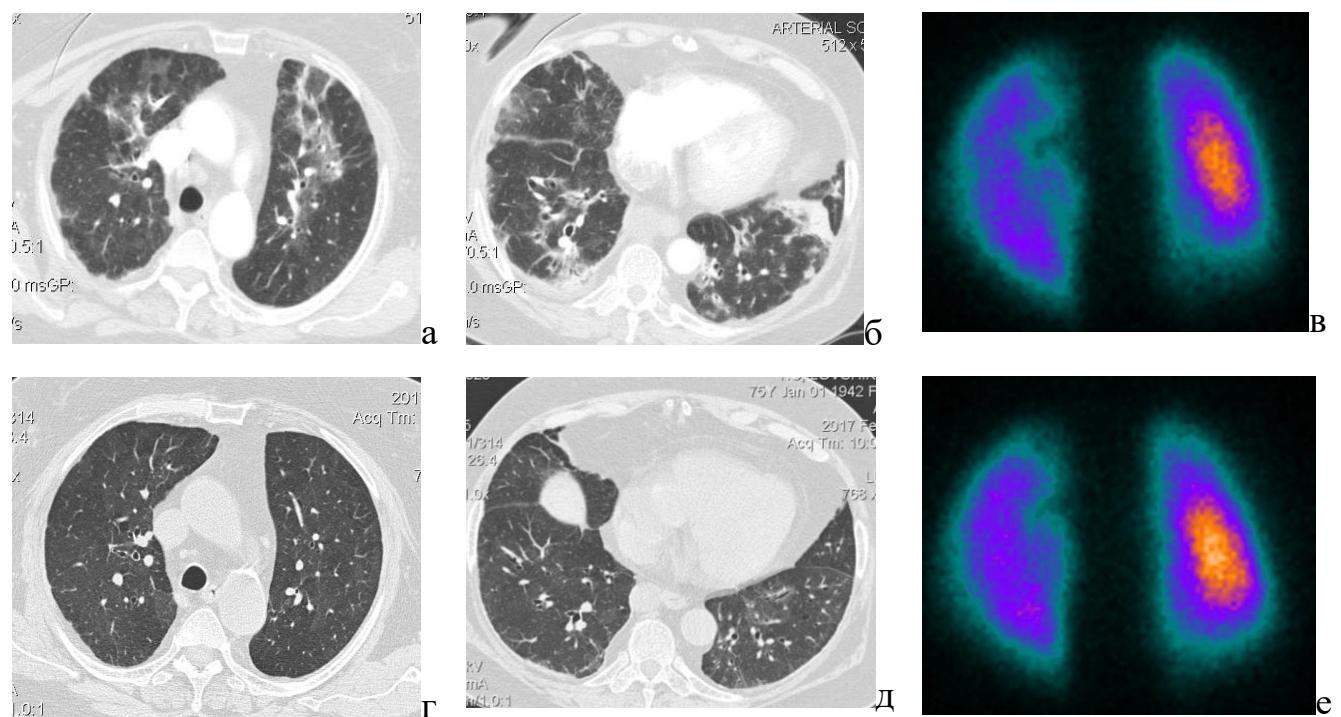
		Сроки выполнения первого контрольного КТ				Итого
		0-3мес	3-6мес	6-12мес	Более 12мес	
Благоприятное течение	Частота	8	4	3	0	15
	%	53,3%	26,7%	20,0%	0	100,0%

Как видно из представленных таблиц, половине пациентов в данной группе не требовалось выполнение КТ в динамике более 2 раз, а общий период

наблюдения не превышал 2 года, что свидетельствует о благоприятном течении процесса, при котором длительное КТ/ОФЭКТ наблюдение не требуется (рисунок 22, рисунок 23).

ОФЭКТ выполнено 8 (53,3%) пациентам при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей.

Сроки проведения первого контрольного исследования также варьировали, однако в 53,3% случаев первое исследование в динамике выполнялось в период 1-3 месяцев.



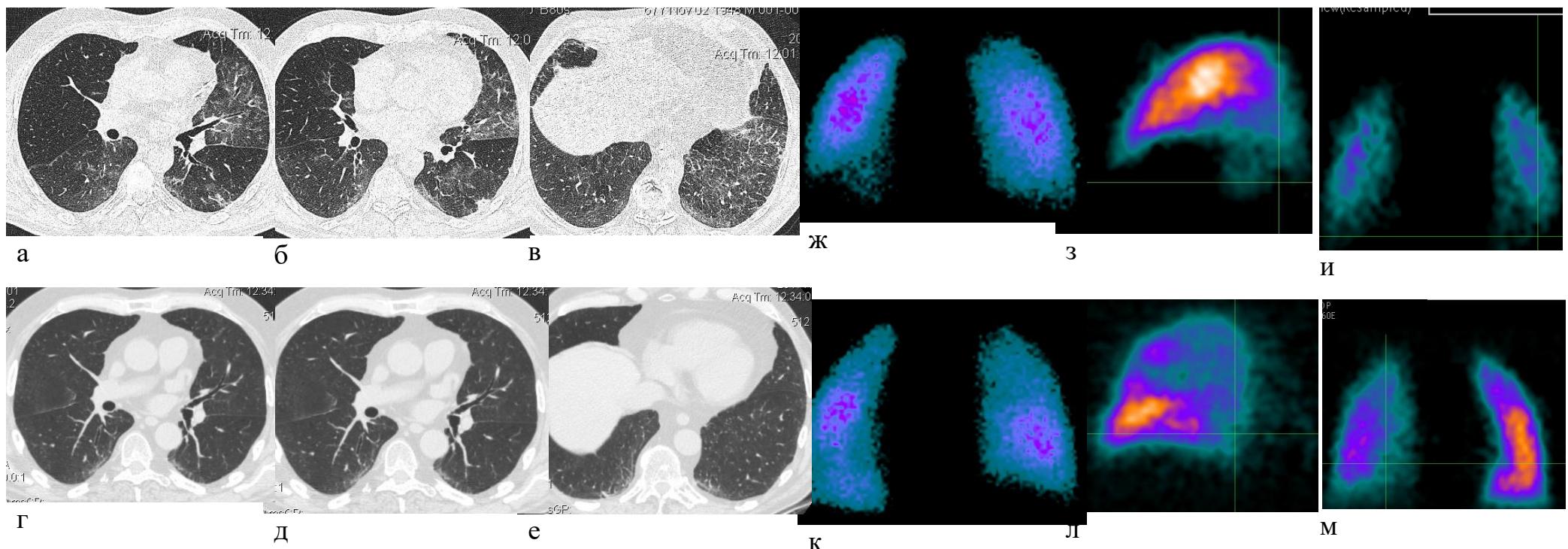
При КТ грудной клетки в динамике (16.09.2016 г. - 25.02.2017 г.) определяется регресс (г, д) явлений альвеолита с КТ-паттерном ОП, плеврального выпота справа (а, б); при первичной ОФЭКТ (задняя проекция) выявлено отсутствие кровотока в наддиафрагмальном отделе справа, локальные дефекты перфузии неправильной формы (соответствующие зонам уплотнения) и диффузные нарушения микроциркуляции в зонах проявления альвеолита (в); при ОФЭКТ исследовании через 4 месяца восстановление кровотока в наддиафрагмальном отделе, уменьшение количества локальных дефектов перфузии и степени диффузных нарушений.

Рисунок 22 – Пациентка Л., 74 г., подострая форма АИЛТ, прием насыщающей схемы амиодарона в течение 3,5 лет (66027/A16)

Пациентка обратилась в «НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова» на консультацию к пульмонологу после возникновения выраженной одышки, умеренно выраженного кашля, болей в правой половине грудной клетки и выполненной амбулаторно КТ органов грудной клетки, где заподозрен интерстициальный процесс в легких. После клинико-лабораторного обследования поставлен диагноз АИЛТ, препарат отменен, назначена глюкокортикоидная терапия. Общий период от момента возникновения жалоб до момента постановки диагноза составил 5 месяцев. Данные контрольных лучевых исследований (КТ, ОФЭКТ) выявляют полный рентгенологический регресс изменений в легких, улучшение диффузной легочной микроциркуляции.

В группе пациентов с благоприятным течением АИЛТ более чем у половины пациентов (53,3%) определялась подострая форма с наличием двусторонних инфильтративных изменений и КТ-паттерном ОП, у 2 (13,3%) пациентов интерстициальные изменения в виде распространенных участков «матового стекла», у 5 (33,3%) больных интерстициальные изменения без преобладания того или иного КТ-паттерна.

При динамическом наблюдении пациентов из группы благоприятного течения отмечалась тенденция к достаточно быстрому регрессу внутригрудной лимфоаденопатии, выявляемой при манифестации АИЛТ. Так, из 8 (53,3%) пациентов с медиастинальной лимфоаденопатией (4 пациента с выраженной лимфоаденопатией и 4 пациента с умеренным увеличением лимфатических узлов) при контролльном исследовании умеренно увеличенные лимфатические узлы выявлялись только у 3 (20,0%) больных.

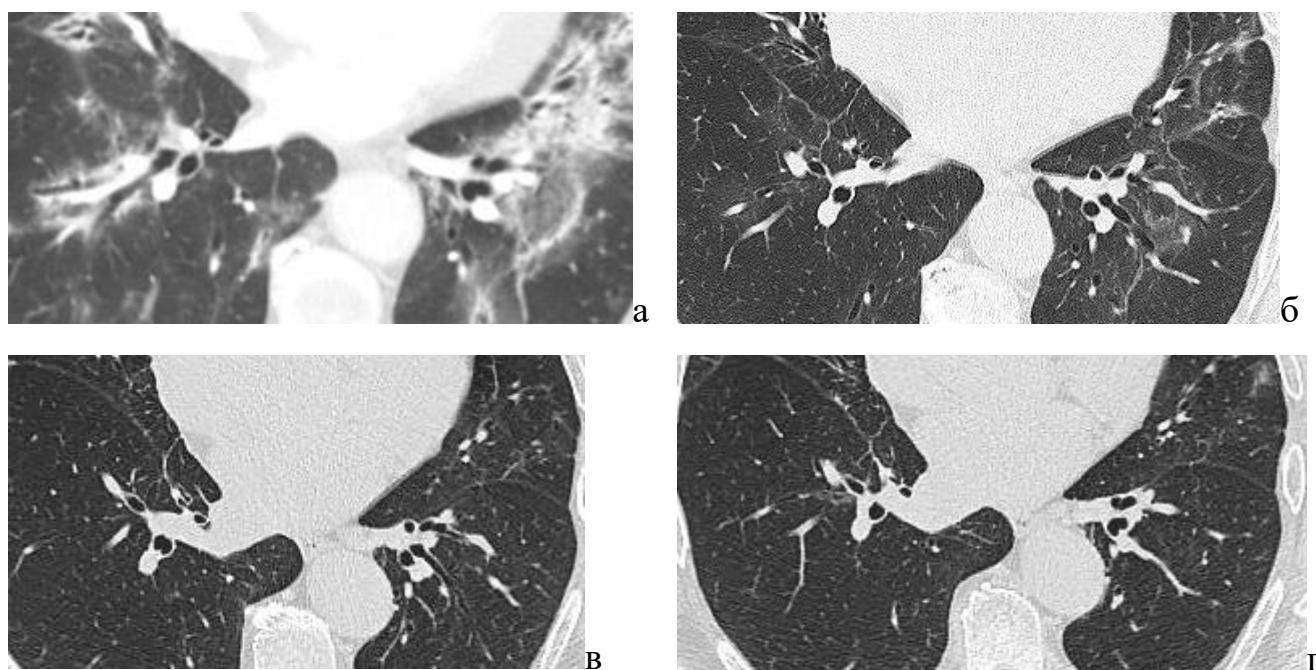


При динамическом КТ-наблюдении КТ от 17.08.2016 г. и 25.08.2017 г. определяется регресс двусторонних интерстициальных изменений по типу «матового стекла» и непротяженных субплевральных фокусов уплотнения легочной ткани (а, б, в) с формированием минимальной деформации легочной ткани в задних субплевральных отделах с обеих сторон (г, д, е). При динамическом ОФЭКТ-наблюдении (2016-2017 гг.) определяются нарушения микроциркуляции (локальные и диффузные), соответствующие зонам уплотнения и «матового стекла» (ж, з, и) с положительной динамикой в виде увеличения кровотока в проекции нижней доли слева; дефектов накопления РФП треугольной формы не выявлено (к, л, м).

Рисунок 23 – Пациент И., 67 л., подострая форма АИЛТ, благоприятное течение процесса на фоне проводимой терапии; длительность низкодозовой схемы терапии 100 мг/6 месяцев (81429/A16)

Динамический рентгенорадиологический мониторинг пациента с подострой формой АИЛТ показал полный регресс рентгенологических изменений в легких, частичное восстановление перфузионных нарушений, наряду с клинико-функциональным улучшением.

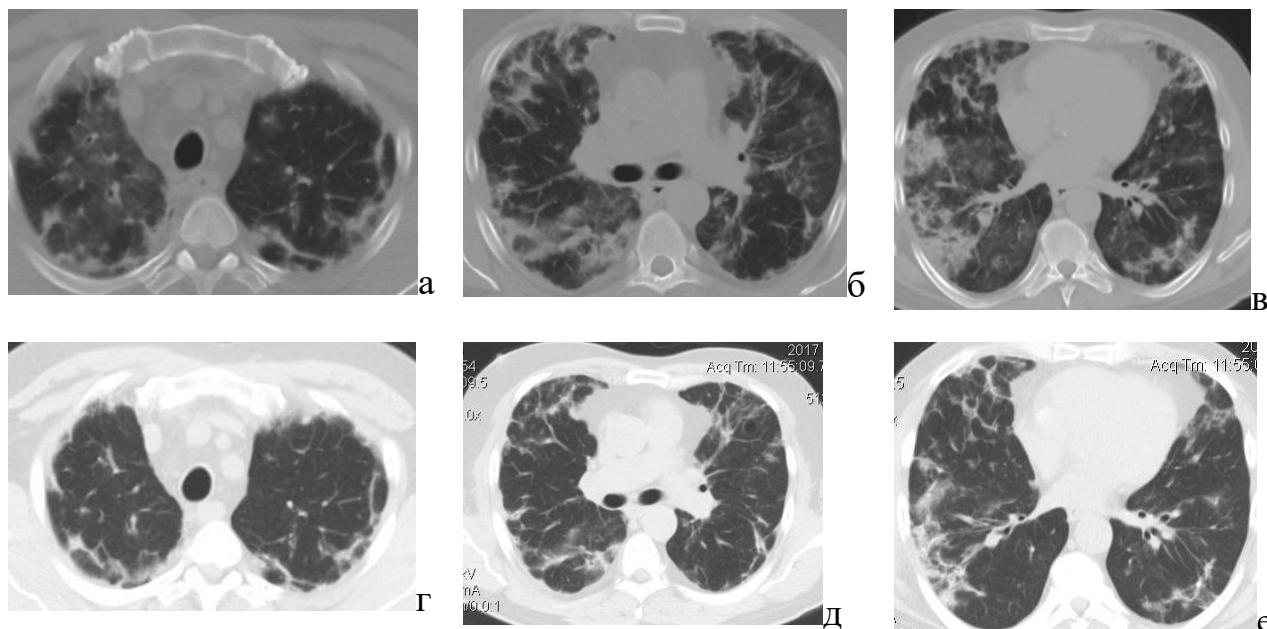
Для пациентов с благоприятным течением АИЛТ одним из важных КТ-признаков, наряду с обратной динамикой проявлений альвеолита, являлся регресс изменений бронхиального дерева без формирования тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов (рисунок 24).



При КТ грудной клетки в легочном электронном окне определяются двусторонние инфильтративные изменения с перибронховаскулярным характером распределения изменений, наличием КТ-паттерна ОП, деформированные и расширенные просветы бронхов (а); при контролльном КТ-исследовании выявлен частичный регресс альвеолита с сохранением участков снижения пневматизации по типу «матового стекла», бронхи на этом фоне сохраняют признаки деформации и расширения просветов, утолщение стенок (б); при дальнейшем КТ-наблюдении отмечается полный регресс текущего альвеолита, нормализация просветов бронхов (в, г)

Рисунок 24 – Регресс изменений бронхиального дерева при подострой форме АИЛТ, благоприятное течение процесса на фоне проводимой терапии

В 5 (5,9%) случаях мы наблюдали быструю обратную динамику выявленных изменений через небольшой промежуток времени (1 неделя – 1 месяц), что свидетельствует о необходимости проведения первого контрольного КТ-исследования в оптимальные сроки (не превышающие 1-3 месяца) для коррекции терапии, в том числе для исключения неоправданной пролонгации глюкокортикоидной терапии (рисунок 25).



При динамическом КТ-наблюдении от 13.11.2017 г. (а, б, в) и 21.11.2017 г. (г, д, е) в легочном электронном окне определяется быстрое (через 7 дней) начало обратной динамики альвеолита на фоне проводимой гормональной терапии

Рисунок 25 – Пациент Б., 54 г., подострая форма АИЛТ, поддерживающая схема терапии в дозировке 200 мг/5 дней в течение 1 года (76444/A17)

При проведении КИФВД для группы больных с благоприятным течением АИЛТ были не характерны выраженные обструктивные или рестриктивные нарушения при снижении легочного газообмена до значительной степени (ДСЛ в среднем  $52,5 \pm 7,8\%$  от должной величины).

При проведении статистического анализа методом таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера благоприятный исход заболевания при динамическом наблюдении был статистически связан с подострой формой АИЛТ

( $p=0,001$ ), наличием симптома кашля ( $p=0,013$ ) и выявлением КТ-паттерна ОП, длительностью динамического наблюдения пациентов не более 2 лет ( $p=0,043$ ).

Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты с низкодозовыми схемами терапии и коротким периодом применения препарата, яркой клинической картиной и наличием отчетливых жалоб в результате своевременно начатой терапии имеют шанс на более благоприятный исход. Интерстициальные изменения с наличием КТ-паттерна ОП в случае адекватной терапии благоприятно разрешаются, не требуют выполнения многократных КТ, ОФЭКТ исследований и длительного наблюдения.

#### 4.2 Формирование фиброзных изменений при амиодарон-индуцированном поражении легких

По данным нашего исследования у 30 (33,3%) пациентов выявлен переход подострой формы заболевания в хроническую форму, которая характеризовалась формированием различных вариантов фиброза в легочной ткани. У 24 (26,7%) больных фиброзные изменения визуализировались при выполнении первичного КТ-исследования, наряду с КТ-признаками активности процесса или без них. Лучевые симптомы обеих групп описаны в соответствующем разделе главы 3.

Пациенты с наличием фиброзных изменений в легких отнесены к неблагоприятному варианту течения заболевания (77,1%), что обусловлено необратимыми морфофункциональными изменениями в легких в виде ремоделирования бронхиального дерева, уменьшения объема легких, изменения перфузии легочной ткани и нарушением функции внешнего дыхания.

В подгруппе пациентов с фиброзом легких было 34 (68,0%) мужчины, в подгруппе без формирования фиброза – 30 (75,0%) мужчин, подгруппы были однородны по полу ( $p=0,49$ , точный критерий Фишера).

Средний возраст в подгруппе с фиброзом легких составил  $73,0\pm8,7$ , без фиброза –  $68,5\pm7,4$ , подгруппы однородны по возрасту ( $p=0,28$ , точный критерий Фишера).

Схемы терапии варьировали: эпизод внутривенного введения препарата наблюдался у 5 (9,2%) пациентов, применение насыщающей схемы терапии у 16 (29,6%) пациентов, у 40 (74,1%) использовались низкие дозы (100 мг, 200 мг в день, 200 мг 5 дней в неделю), у 11(20,4%) больных - сочетание насыщающей и поддерживающей схемы терапии. Таким образом, преобладали пациенты с низкодозовыми схемами терапии.

Медианный показатель длительности приема препарата составил 3,0 года (1,5-6 лет).

Медианный показатель длительности периода от возникновения жалоб до момента постановки диагноза АИЛТ составил 10 месяцев (4 месяца -1,5 года).

Характеристики лучевых методов исследования для данной группы пациентов приведены в таблицах 30-33.

Таблица 30 – Количество КТ-исследований у пациентов с формированием фиброзных изменений при АИЛТ

		Количество КТ						Итого
		1	2	3	4	5	>5	
Группа с фиброзом	Частота	8	11	14	8	7	7	54
	%	14,8%	20,4%	24,0%	14,8%	13,0%	13,0%	100,0%

Таблица 31 – Длительность КТ-наблюдения пациентов с формированием фиброзных изменений при АИЛТ

		Длительность наблюдения КТ						Итого	
		Един.	1	2	3	4	5		
Группа с фиброзом	Частота	7	9	15	9	8	2	4	54
	%	12,9%	16,7%	27,8%	16,7%	14,8%	3,7%	7,4%	100,0%

Таблица 32 – Сроки выполнения первого контрольного КТ-исследования у пациентов с формированием фиброзных изменений при АИЛТ

		Сроки выполнения первого контрольного КТ					Итого
		Нет динамики	0-3мес	3-6мес	6-12мес	Более 12мес	
Группа с фиброзом	Частота	8	15	21	7	3	54
	%	14,8%	27,8%	38,9%	13,0%	5,5%	100,0%

Таблица 33 – Количество ОФЭКТ – исследований у пациентов с формированием фиброзных изменений при АИЛТ

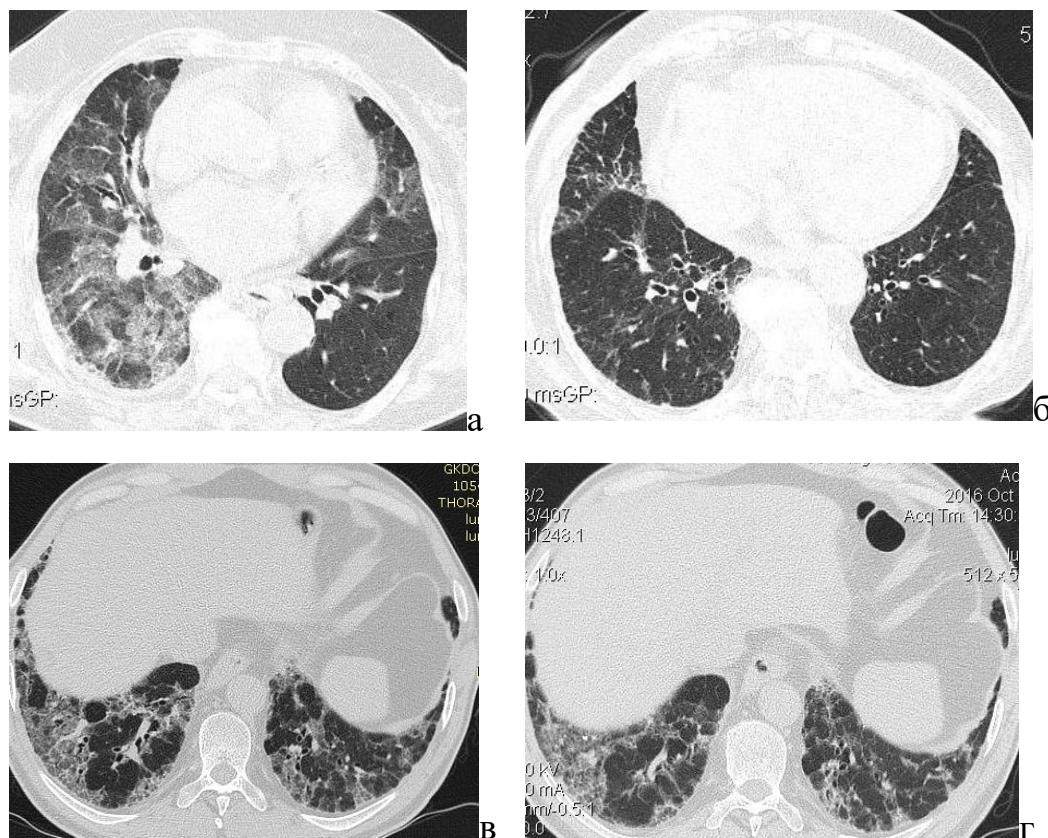
		Количество ОФЭКТ				Итого
		0	1	2	3	
Группа с фиброзом	Частота	20	20	10	4	54
	%	37,0%	37,0%	18,5%	7,5%	100,0%

Таким образом, компьютерная томография в группе пациентов с формированием фиброзных изменений в легких выполнялась в динамике 46 (85,2%) пациентам, от 2 до 5 и более раз, причем в 64,8% случаев требовалось выполнение КТ 3 и более раз, в 70,4% случаев длительность необходимого наблюдения составила более года.

С помощью ОФЭКТ обследовано 34 (63,0%) пациента, из них 14 (41,2%) больным исследование выполнялось в динамике (два-три раза).

Наше исследование, выполненное ретроспективно и проспективно, включало анализ сроков выполнения динамического КТ-наблюдения пациентов с диагнозом АИЛТ. Было выявлено, что период от момента первичного КТ-исследования до выполнения контрольного исследования в группе пациентов с фиброзными изменениями в легких значительно варьировал, медианный показатель составил 4 месяца (1-6месяцев). Как видно из таблицы 32, у 31 (57,4%) пациента срок выполнения первичного контрольного исследования превышал 3 месяца.

Механизм формирования фиброзных изменений в исходе различных интерстициальных процессов до конца не изучен, что подтверждают результаты нашего исследования, в котором наблюдалось формирование различной протяженности фиброзных изменений при одном и том же типе интерстициальных изменений (рисунок 26).



При КТ наблюдении от 09.12.2016 г. (а) и 21.02.2018 г. (б) в легочном электронном окне определяется регресс интерстициальных изменений с наличием КТ-паттерна «булыжной мостовой» и пятнистым характером распределения изменений с формированием небольшой протяженности ретикулярных фиброзных изменений с обеих сторон (а, б); при КТ-наблюдении от 03.08.2015 г. (в) и 25.10.2016 г. (г) в легочном электронном окне сохраняются прежней интенсивности интерстициальные изменения с наличием КТ-паттерна «булыжной мостовой» и пятнистым характером распределения изменений – признаки фиброзного варианта НСИП (в, г)

**Рисунок 26 – Формирование различных видов фиброза при неблагоприятном течении АИЛТ**

При проведении статистической обработки данных с использованием расчета точного критерия Фишера подгруппы пациентов с фиброзными изменениями легких и без них были однородны по таким параметрам, как возраст ( $p=0,28$ ), пол ( $p=0,49$ ), схема терапии ( $p=0,34$ ). Достоверно чаще формирование фиброзных изменений определялось у пациентов с длительным периодом терапии амиодарона ( $p=0,035$ ), а также у пациентов с антибактериальным лечением на догоспитальном этапе ( $p=0,043$ ), что значимо отдалено срок постановки диагноза.

Наиболее неблагоприятными формами фиброзирования являлось формирование возможной формы ОИП ( $p=0,017$ ) и фиброзной формы НСИП ( $p=0,012$ ). Пациенты с КТ-паттерном ОП и без преобладания того или иного паттерна имеют равные шансы на неблагоприятный исход в виде формирования фиброзных изменений.

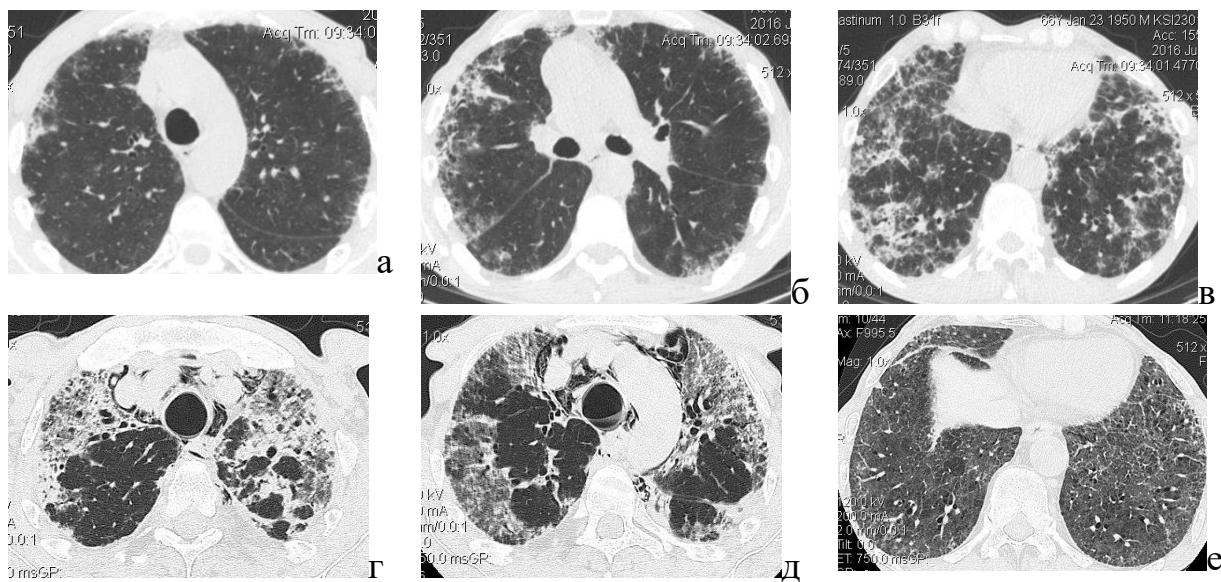
Статистически связаны с подгруппой пациентов с фиброзом в легочной ткани лучевые признаки альвеолярной инфильтрации ( $p=0,024$ ), интерстициальной инфильтрации ( $p=0,027$ ) и медиастинальной лимфоаденопатии ( $p=0,024$ ), что объясняется преобладающим количеством хронических форм, возникших в результате перехода из подострой формы, чем первично хронических форм, характеризующихся наличием фиброзных изменений при выполнении первичного КТ-исследования. Таким образом, для АИЛТ менее характерны первично фиброзирующие формы процесса, в случае выявления которых требуется более тщательная дифференциальная диагностика, в первую очередь, с идиопатическим легочным фиброзом и другими интерстициальными процессами. Статистически значимо подтверждено, что при динамическом наблюдении у пациентов выявлялась отрицательная динамика в виде формирования фиброзных изменений на первичном контрольном КТ ( $p=0,037$ ), которое выполнялось в большинстве случаев в сроки 3-6 месяцев и более, что дает основания считать данный срок выполнения первичного КТ-исследования превышающим необходимый.

Таким образом, можно сделать вывод, что сроки контрольного КТ-исследования для коррекции терапии зачастую превышают необходимые, что также может способствовать формированию фиброзных изменений в легких. Кроме того, учитывая возможность быстрой динамики процесса при своевременном выявлении подострых форм АИЛТ и начале терапии, течение АИЛТ может иметь более благоприятный прогноз, но в этом случае динамику необходимо отследить в сроки 1-3 месяца, а срок выполнения КТ в более длительный промежуток времени может привести к неблагоприятным последствиям.

#### 4.3 Прогрессирующее течение при амиодарон-индуцированном поражении легких

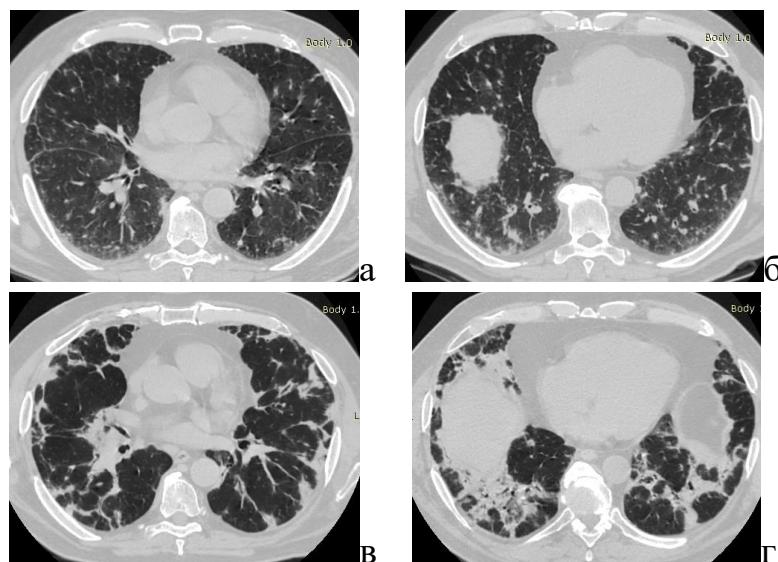
Прогрессирующий характер течения АИЛТ характеризовался постепенным ухудшением клинического состояния, функциональных показателей, нарастанием рентгенологических изменений в легких и перфузионных нарушений микроциркуляторного русла. Всего выявлено 12 (17,1%) пациентов с прогрессирующим течением АИЛТ: у 4 (5,7%) больных мы наблюдали прогрессирование острого/подострого процесса, куда отнесены также пациенты с летальным исходом при острой форме АИЛТ; у 8 (11,4%) пациентов прогрессирующее течение выявлено при хронической форме АИЛТ.

Прогрессирование процесса при острой/подострой форме проявлялось изменением основного КТ-паттерна в динамике (рисунок 27) или нарастанием интенсивности и протяженности выявленных изменений (рисунок 28).



При динамическом КТ исследовании грудной клетки 16.06.2016 г.-04.11.2016 г. – изменение выявляемых двусторонних интерстициальных изменений (а, б, в) и появление зон альвеолярной инфильтрации, отчетливого апикобазального градиента, диффузного «матового стекла» в нижних отделах легких, пневмомедиастинума (г, д, е).

Рисунок 27 – Пациент К., 68 л., подострая форма АИЛТ, в анамнезе прием насыщающей схемы амиодарона в течение 8 месяцев (35681/C16)

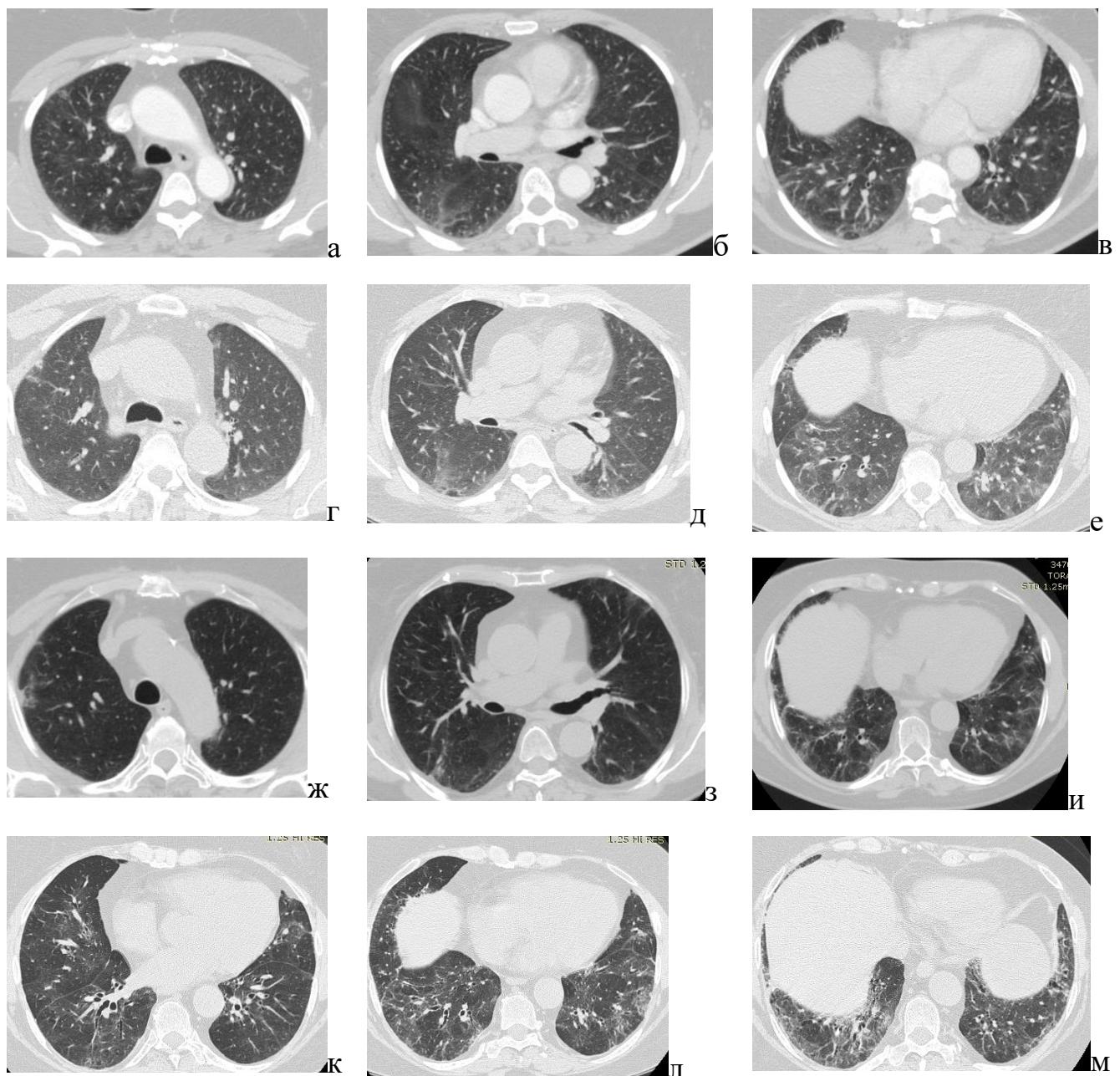


При динамическом КТ исследовании грудной клетки от 21.11.2013 г.-18.07.2014 г. в легочном электронном окне на фоне двустороннего неравномерного снижения пневматизации по типу матового стекла с непротяженными фокусами консолидации легочной ткани (а, б) отмечается появление двусторонних инфильтративных изменений в легочной ткани с наличием КТ-паттерна ОП

Рисунок 28 – Пациент К., 66 л., подострая форма АИЛТ, в анамнезе прием амиодарона в течение 1 года в дозе 200 мг в день с эпизодом внутривенного введения препарата (61336/A14)

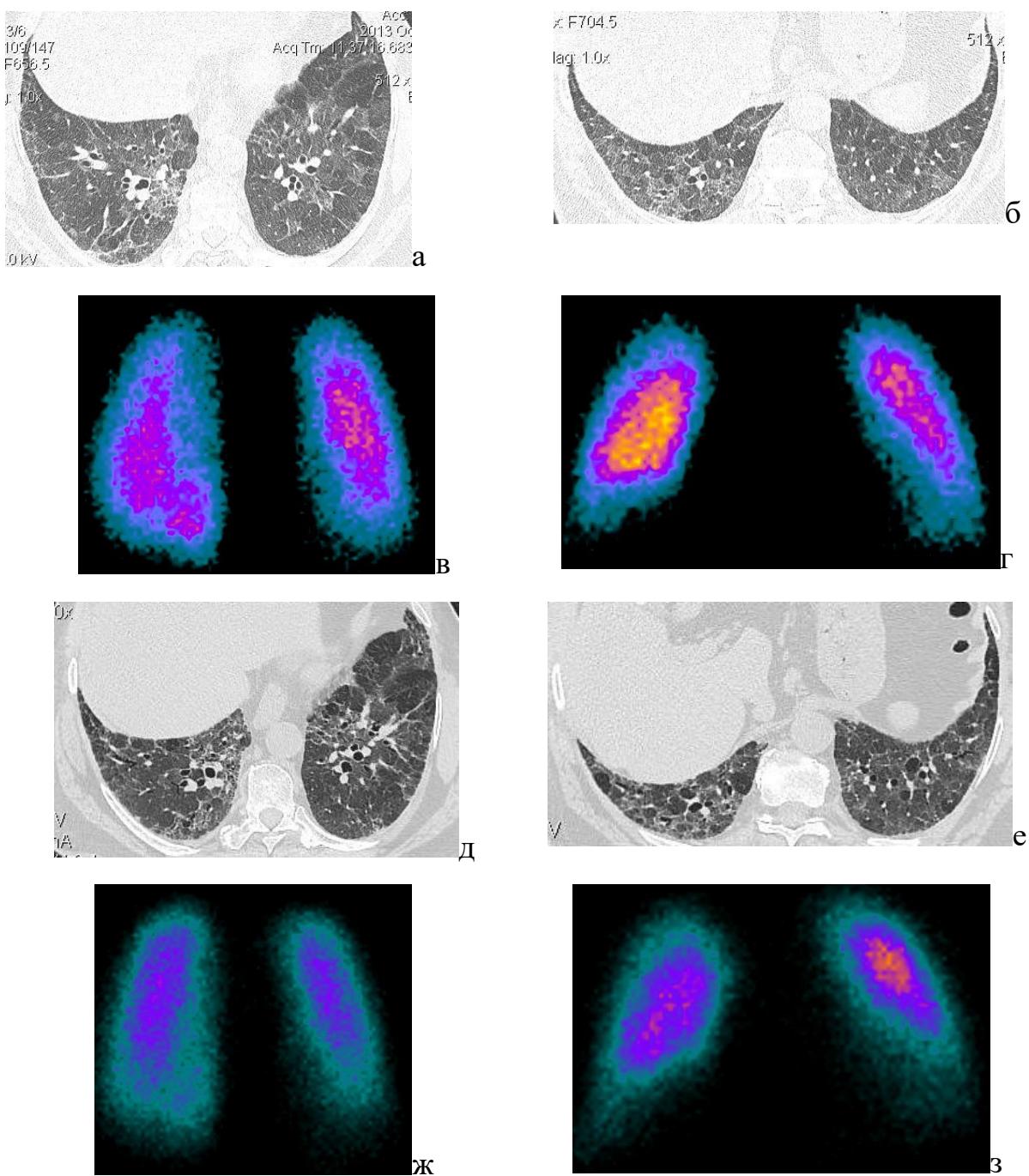
Изменение КТ-паттерна с течением времени, как в продемонстрированных клинических случаях, может свидетельствовать об агрессивности течения процесса и/или некорректной его терапии. С другой стороны, это может подтверждать современные объединяющие концепции в вопросах ИЗЛ, которые предполагают, что мы имеем дело не с отдельными нозологическими формами ИП, а с различными стадиями одного и того же заболевания.

Прогрессирование при хронической форме АИЛТ проявлялось увеличением протяженности фиброзных изменений в легких в динамике (рисунок 29, рисунок 30).



При динамическом КТ-наблюдении 25.12.2009 г. (а, б, в), 01.03.2017 г. (г, д, е), 04.12.2017 г. (ж, з, и), 11.04.2018 г. (к, л, м) определяется нарастание двусторонних интерстициальных изменений с формированием ретикулярных фиброзных изменений, вовлечением в зоны фиброза просветов сегментарных и более мелких бронхов, деформацией их просвета, признаками уменьшения объема легких в нижних отделах с обеих сторон.

Рисунок 29 – Пациентка Б., 60 л., хроническое прогрессирующее течение АИЛТ; в анамнезе прием поддерживающей дозы амиодарона 200 мг/день (24951/A18)



При выполнении КТ грудной клетки 2013 г. определяются двусторонние интерстициальные изменения в легких с признаками фиброзирования процесса и формированием тракционной деформации просветов бронхов в зонах фиброза (а, б) с нарастанием степени фиброзной деформации легочной ткани в динамике к 2017 г. (д, е); при динамическом ОФЭКТ наблюдении (2013-2018 гг.) отмечается прогрессирующее снижение микроциркуляции за счет фиброза, спаек; осложнение – тромбозы на месте (trombosis in situ)

Рисунок 30 – Пациент Г., 62 г., хроническое прогрессирующее течение АИЛТ; в анамнезе прием амиодарона в течение 10 лет, в дозе 200 мг/день с эпизодом применения насыщающей схемы терапии (13501/C15)

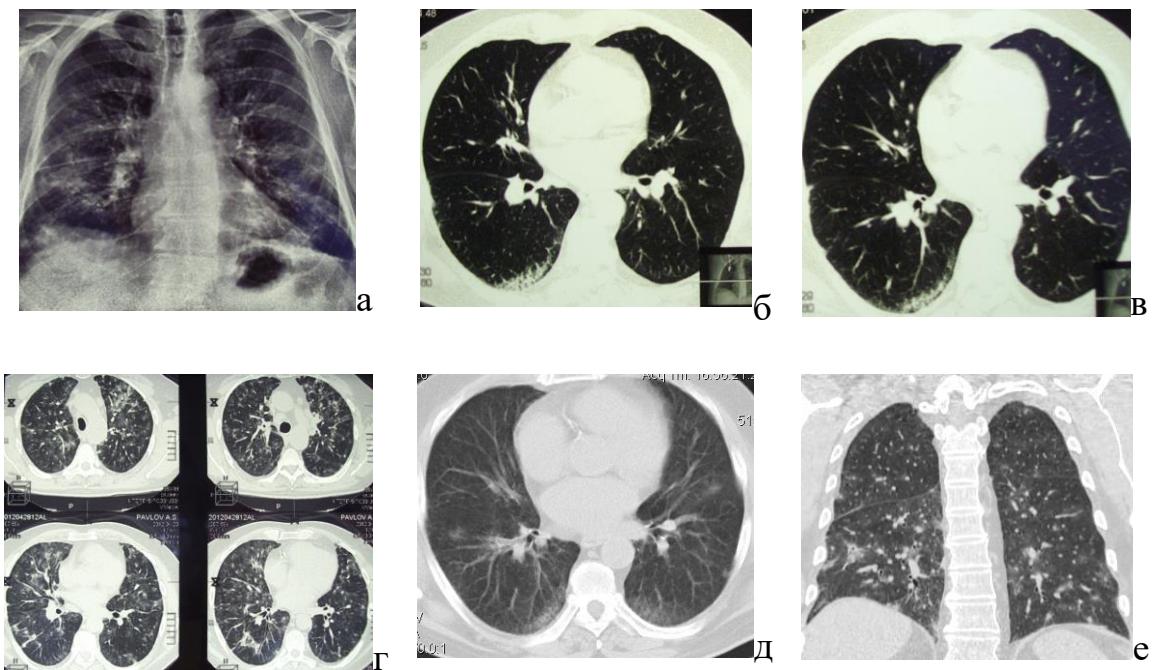
Представленные данные рентгенорадиологического мониторинга пациентов с хронической формой АИЛТ демонстрируют прогрессирующий характер течения процесса с нарастанием степени фиброза и перфузионных нарушений в легких.

Таким образом, учитывая возможное прогрессирование процесса при острой/подострой форме АИЛТ, гормональная терапия не должна проводиться слишком короткими курсами, с необходимой коррекцией под тщательным клинико-рентгенологическим контролем. Проведение первого контрольного КТ-исследования должно выполняться в адекватные сроки (1-3 месяца) при отсутствии клинического ухудшения или внепланово при появлении жалоб и ухудшении состояния пациента. Выявленные нами случаи прогрессирования хронического течения АИЛТ демонстрируют необходимость длительного рентгенорадиологического наблюдения пациентов с АИЛТ.

#### 4.4 Рецидивирующее течение амиодарон-индуцированного поражения легких

Рецидивирующий характер течения АИЛТ выявлен у 11 (15,7%) пациентов с неблагоприятным течением процесса. Из них у 7 больных эпизод рецидива возник на фоне отмены/снижения дозы кортикостероидной терапии (рисунок 31, рисунок 32), у 1 пациента – после проведения инвазивной диагностики (ВТБЛ), у 3 больных – на фоне присоединении коморбидной патологии органов грудной клетки.

При рецидивировании процесса после полного регресса рентгенологических изменений в легких наблюдались КТ-признаки схожие с лучевыми признаками при манифестации процесса - участки изменения легочного рисунка по типу «матового стекла» (45,4%), фокусы альвеолярной (36,4%) или альвеолярно-интерстициальной (18,2%) инфильтрации (рисунок 31, рисунок 32).

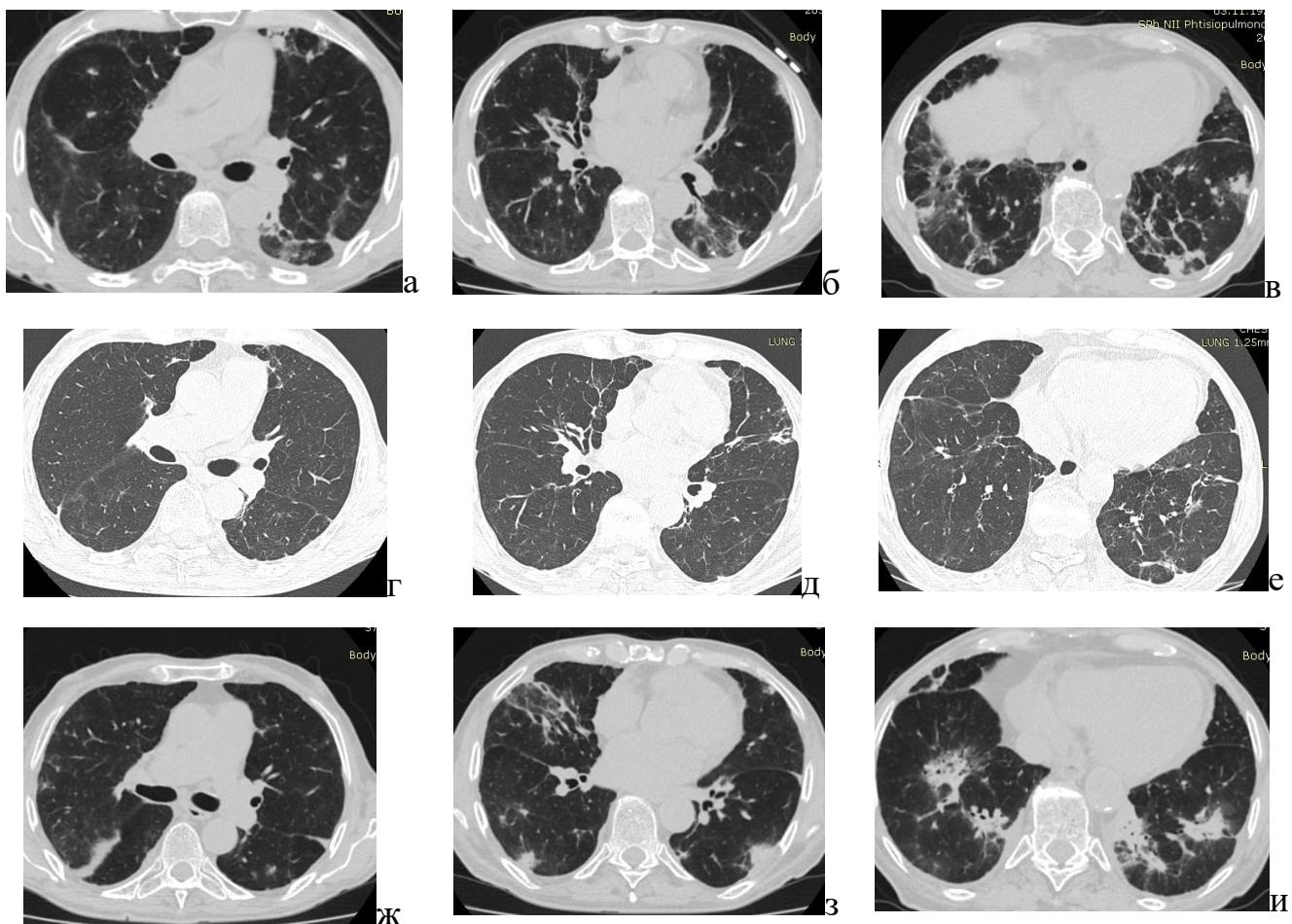


На РГ грудной клетки (2007 г.) выявляются двусторонние распространенные фокусы инфильтративного затенения легочной ткани - проявления подострой формы АИЛТ (а) с регрессом на фоне проводимой терапии по данным КТ грудной клетки от 2008г (б, в). На фоне отмены ГКС повторная КТ грудной клетки (2008 г.) выявила признаки текущего альвеолита – рецидив АИЛТ (г) с положительной динамикой после возобновления терапии ГКС (д). При выполнении контрольного КТ-исследования (2008 г.) на фоне снижения дозы ГКС вновь отмечается появление двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений в легочной ткани – повторный рецидив АИЛТ.

Рисунок 31 – Пациент П., 61 г., подострая форма АИЛТ, рецидивирующее течение; в анамнезе прием амиодарона в дозе 200 мг в течение 2 лет

Пациент с 2007 г. наблюдался в клинике пульмонологии с подострой формой АИЛТ, с хорошим положительным эффектом от проводимой ГКС терапии и повторными эпизодами рецидивирования на фоне снижения дозы или отмены ГКС.

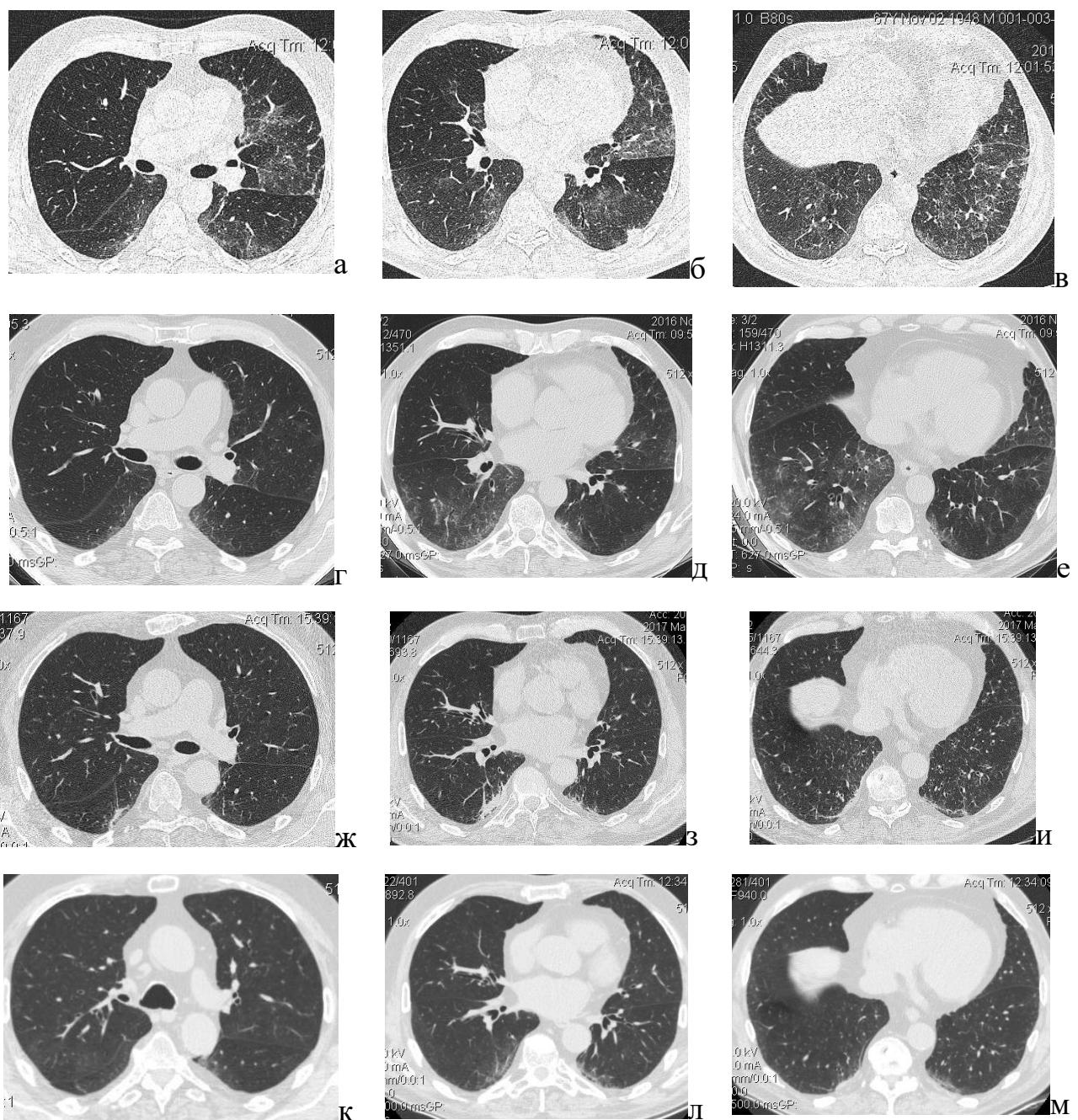
В следующем клиническом наблюдении короткий курс ГКС терапии повлек развитие рецидива АИЛТ, осложненного присоединением коморбидной патологии в виде тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (рисунок 32).



При КТ грудной клетки от 26.08.2015 г.: интерстициальный процесс в легких с наличием КТ-паттерна ОП (а, б, в) с положительной динамикой на фоне терапии ГКС при контрольном исследовании от 19.11.2015 г. (г, д, е) и рецидивом АИЛТ от 13.07.2017 г. на фоне снижения дозы ГКС (появление более выраженных и протяженных двусторонних инфильтративных изменений в легких, с наличием КТ-паттерна ОП, участков консолидации легочной ткани в субплевральных отделах легких, близких к треугольной форме, по данным ОФЭКТ – ТЭЛА мелких ветвей)

Рисунок 32 – Пациент К., 88 л., подострая форма АИЛТ, рецидивирующее течение, ТЭЛА, прием амиодарона в течение 4,5 лет с применением насыщающей схемы терапии (47832/C17)

Выявление нехарактерных для подострых форм АИЛТ лучевых признаков может свидетельствовать о присоединении коморбидной патологии, что позволяет исключить рецидивирование (рисунок 33).



При динамическом КТ-наблюдении определяется постепенный регресс проявлений альвеолита при подострой форме АИЛТ 17.08.2016 г. (а, б, в) -03.11.2016 г. (г, д, е), на фоне чего 18.03.2017 г. определяется появление КТ-признаков инфекционного бронхиолита преимущественно в нижней доле слева (ж, з, и) с положительной динамикой от 25.08.2017 г. после антибактериальной терапии (к, л, м).

Рисунок 33 – Пациент И., подострая форма АИЛТ; в анамнезе прием амиодарона в течение 6мес, в дозировке 200 мг в день; признаки инфекционного бронхиолита при динамическом наблюдении (81429/A16)

У пациента на фоне регресса явлений альвеолита при АИЛТ определялось появление атипичных КТ-признаков в виде участков изменения легочного рисунка по типу «дерева в почках», преимущественно одностороннего утолщения стенок сегментарных и более мелких бронхов, что свидетельствует о коморбидной патологии легких воспалительного характера и подтверждено проведением контрольного КТ-исследования после неспецифической антибактериальной терапии.

При проведении статистического анализа отмечена статистически достоверная связь рецидивирования процесса с подострой формой заболевания ( $p=0,001$ ), что может быть объяснено длительным кумулятивным действием препарата и возникновением рецидивов в период, близкий ко времени приема препарата. Для рецидивирования процесса характерны лучевые признаки схожие с КТ-признаками при манифестации процесса. Основными КТ-признаками рецидивирования процесса, являлись появление участков «матового стекла» ( $p=0,039$ ), наличие альвеолярной ( $p=0,001$ ) или интерстициальной ( $p=0,001$ ) инфильтрации, а выявление нетипичных для АИЛТ признаков («дерево в почках», сегментарная и долевая инфильтрация, односторонний процесс и др.) свидетельствует о присоединении коморбидной патологии.

Коморбидная патология легких, ухудшающая течение АИЛТ, подробно описана в соответствующей главе 5.

**ГЛАВА 5 ЛУЧЕВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ  
АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ (КТ, ОФЭКТ,  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ)**

Коморбидная патология легких, которую мы наблюдали у пациентов с АИЛТ, разделена на несколько групп, основываясь на этиологическом факторе (таблица 34, таблица 35). Присоединение сосудистой коморбидной патологии легких (ТЭЛА крупных и мелких ветвей, тромбоза «*in situ*») во всех наблюдаемых случаях ухудшало общее состояние пациента, течение АИЛТ, требовало коррекции терапии, применения дополнительных методов диагностики и длительного наблюдения в динамике. Наличие другой (не сосудистой) коморбидной патологии легких затрудняло диагностику, течение заболеваний и общий прогноз у 17 (24,3%) пациентов, которые в результате этого были отнесены к группе неблагоприятного течения заболевания.

**Таблица 34 – Частота встречаемости сосудистой коморбидной патологии легких у пациентов с неблагоприятным течением АИЛТ**

Группа заболеваний	Количество пациентов (абс.)	Количество пациентов (%)
Пациенты с неблагоприятным течением АИЛТ	70	100
Сосудистые заболевания легких (ТЭЛА)	28	40,0
ТЭЛА крупных ветвей (КТ-АГ)	2	7,1
ТЭЛА мелких ветвей (ОФЭКТ)	24	87,8
ТЭЛА мелких ветвей (данные вскрытия)	2	7,1

**Таблица 35 – Частота встречаемости другой (не сосудистой) коморбидной патологии легких у пациентов с АИЛТ**

Группа заболеваний	Количество пациентов (абс.)	Количество пациентов (%)
Пациенты с АИЛТ	90	100
Пациенты с не сосудистой коморбидностью (в т.ч. с её сочетанием - ХОБЛ и онкология, ХОБЛ, онкология и ЭТА и др.)	33	36,7

## Продолжение таблицы 35

Онкологические заболевания	7	7,8
Гематологические	4	57,1
Опухоли легких	3	42,9
Другие ИЗЛ	9	10,0
Саркоидоз, саркоидная реакция	2	22,3
Профессиональные заболевания	3	33,3
ФА при ДБСТ	1	11,1
Другие ЭТА	3	33,3
Инфекционные заболевания легких	4	4,4
Бактериальные	2	50,0
Вирусные	1	25,0
Туберкулез	1	25,0
Бронхобструктивные заболевания	28	31,1
ХОБЛ	20	71,4
Бронхиальная астма	8	28,0

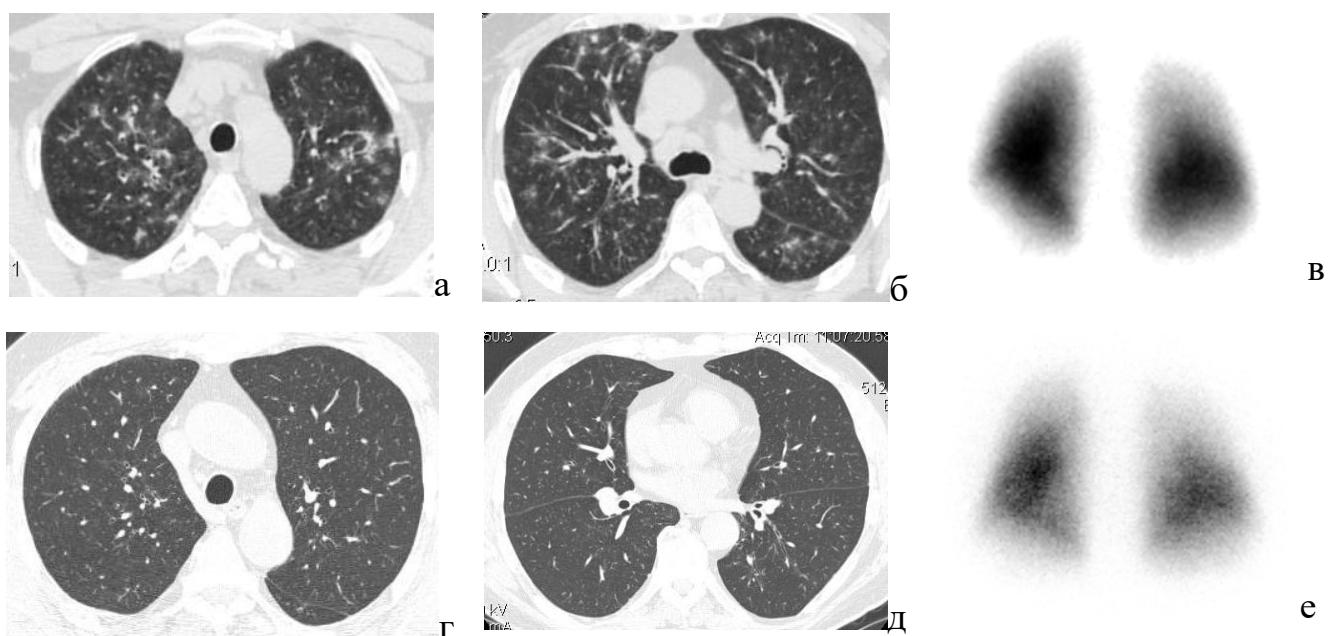
### 5.1 Сосудистая коморбидная патология легких у пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких

В нашей работе 53 (58,9%) пациента с диагнозом АИЛТ обследованы с помощью радионуклидных методов диагностики – перфузионной сцинтиграфии и ОФЭКТ, 20 (37,7%) больным ОФЭКТ выполнялась в динамике от 2 до 4 раз, всего выполнено 79 радионуклидных исследований.

У всех пациентов при первом и контрольных исследованиях оценивалась степень диффузных нарушений микроциркуляции (минимальная, умеренная, выраженная) и наличие локальных участков нарушения микроциркуляции, соответствующих сегментам легких. Кроме того, выявлялись участки аперфузии легочной ткани близкой к треугольной форме, соответствующие тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии и участки тромбоза «*in situ*». Проведение ОФЭКТ в динамике у 3 (15,0%) пациентов выявило уменьшение диффузных нарушений микроциркуляции, у 5 (25,0%) пациентов увеличение нарушений микроциркуляции (рисунок 34, рисунок 35), у 12 (60,0%) больных отсутствие динамики перфузионных нарушений умеренной (41,1%) и выраженной (58,9%) степени (таблица 36).

Таблица 36 – Перфузионные нарушения в легких по данным динамического ОФЭКТ наблюдения

Данные ОФЭКТ	Абс.	%
Количество пациентов с данными ОФЭКТ в динамике	20	100,0
Улучшение микроциркуляции в динамике	3	15,0
Нарушения микроциркуляции без динамики:		
Умеренные нарушения	12	60,0
Выраженные нарушения	5	41,7
Ухудшение микроциркуляции в динамике	7	58,3
	5	25,0

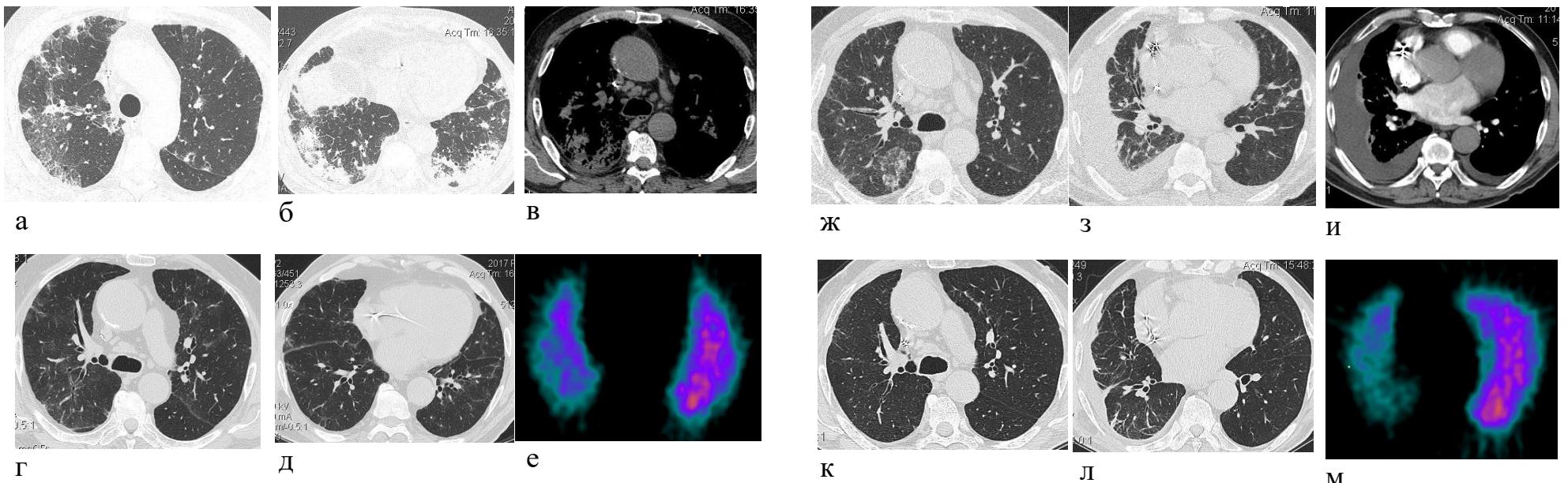


При КТ грудной клетки в динамике от 20.03.2013 г. (а, б) - 30.04.2014 г. (г, д) определяется регресс двусторонних полиморфных интерстициальных изменений в легких с наличием фокусов «матового стекла» и перибрюховаскулярных фокусов альвеолярной инфильтрации; планарная сцинтиграфия легких (задняя проекция) в динамике от 11.2013 г. (в) и 06.2014 г. (е) выявила нарастание степени выраженности диффузных нарушений микроциркуляции в динамике.

Рисунок 34 – Пациент Б., 1949 г.р., подострая форма АИЛТ; в анамнезе прием амиодарона в течение года в дозе 200 мг в сутки (23693/A13)

Несмотря на благополучный исход АИЛТ в виде полного регресса рентгенологических проявлений текущего альвеолита без формирования

фиброзных изменений в легочной ткани, у пациента при выполнении ОФЭКТ в динамике отмечается нарастание перфузионных нарушений в легочной ткани.



При динамическом КТ-наблюдении от 04.2016 г. (а, б, в), 02.2017 г. (г, д), 07.2017 г. (ж, з, и) и 09.2017 г. (к, л) определяется рецидивирование двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений с КТ-паттерном ДАП (а, б), плеврального выпота справа (в, з), внутрирудной лимфоаденопатии (в, ж); по данным динамического ОФЭКТ наблюдения от 03.2017 г. (е) и 09.2017 г. (м) – отрицательная динамика в виде увеличения перфузационных нарушений в правом легком (треугольной формы субсегментарного уровня дефект перфузии S5, значительное снижение микроциркуляции в S2 (м).

Рисунок 35 – Пациент Б., 78 л., подострая форма АИЛТ, рецидивирующее течение, в анамнезе прием низкодозовой схемы 200 мг/день в течение 8 лет (33429/A16)

Данное наблюдение демонстрирует сочетание неблагоприятных вариантов течения процесса в виде рецидивирования, формирования неспецифических фиброзных изменений, присоединения коморбидной сосудистой патологии (ТЭЛА) и ухудшения диффузных перфузионных нарушений в динамике по данным ОФЭКТ. Выполнение ОФЭКТ и выявление ТЭЛА объясняет для клинициста появление выпота в правой плевральной полости по данным динамического КТ-наблюдения.

Полученные нами данные демонстрируют стойкость нарушений микроциркуляторного русла у пациентов с АИЛТ, несмотря на проводимую терапию и отмену препарата, что подтверждает многокомпонентное повреждающее воздействие амиодарона на структуру легочной ткани.

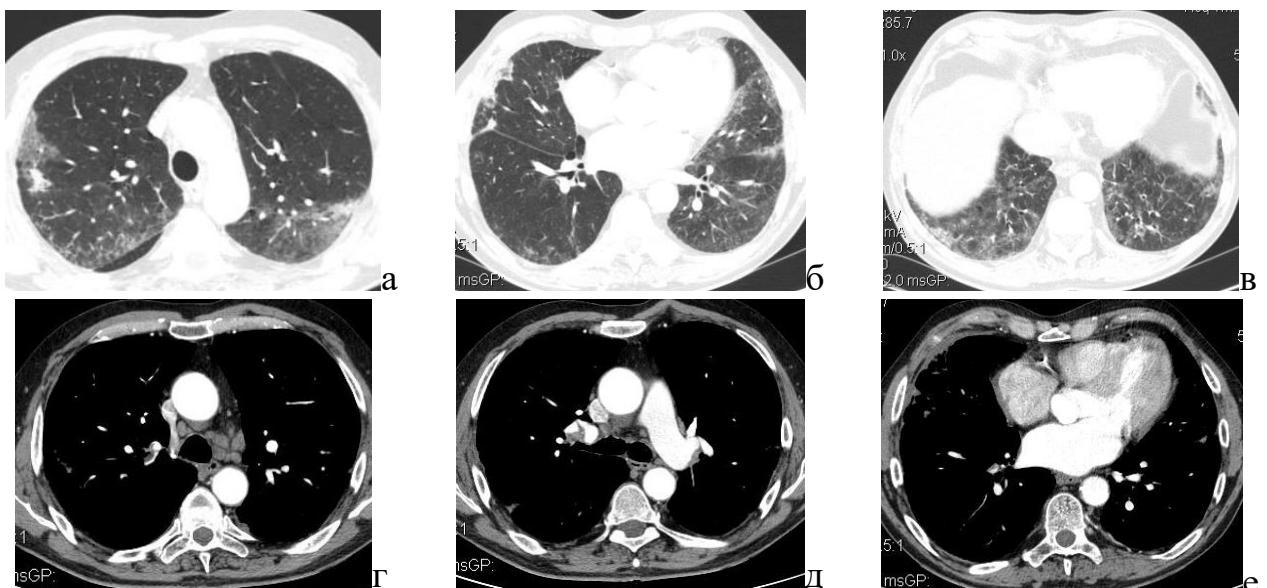
Общее количество выявленных случаев тромбоэмболии ветвей легочной артерии у пациентов с АИЛТ составило 31,1% (28 пациентов), диагностика которой включала различные методы (таблица 35).

Из них у 2 (7,1%) пациентов визуализирована тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии, КТ-признаком которой, в первую очередь, являлись дефекты контрастирования ветвей легочной артерии различной распространенности при выполнении КТ-АГ, что не представляло диагностической сложности (таблица 37, рисунок 36).

Таблица 37 – КТ-признаки вероятной или возможной тромбоэмболии легочной артерии (крупных и мелких ветвей).

КТ-признак	Абс.	%
Расширение ствола легочной артерии	28	100
Участки уплотнения, близкие к треугольной форме, широким основанием прилегающие к плевре	15	53,6
Дисковидные ателектазы	8	28,6
Локальные интерстициально-альвеолярные изменения неправильной формы (последствия легочного кровотечения и кровохарканья)	2	7,1
Распространенная мозаичность легочного рисунка за счет нарушения перфузии	14	50,0
Плевральный выпот	13	46,4
Дефекты контрастирования (тромбы) при КТ-АГ	2	7,1

Клинически хорошо известные симптомы ТЭЛА плохо дифференцировались у пациентов с легочными симптомами АИЛТ: 10 (35,7%) пациентов отметили появление невыраженной боли в грудной клетке, 13 (46,4%) больных жаловались на усиление имеющейся одышки. КТ грудной клетки в условиях внутривенного болюсного контрастирования назначалась клиницистами строго по показаниям, при наличии резко возникшей или прогрессирующей одышки, признаков перегрузки правых камер сердца по данным ЭХО-КГ и диагностических цифр Д-димера. Традиционная РГ органов грудной клетки для выявления дополнительных признаков возможной тромбоэмболии не выполнялась, как это делалось ранее. Из 34 исследований, проведенных в условиях ангиорежима, 26 были выполнены при подозрении на ТЭЛА, из них только в 2 случаях мы визуализировали дефекты контрастирования доступных для визуализации ветвей легочной артерии (рисунок 36).



При КТ-АГ грудной клетки в легочном электронном окне на фоне текущего альвеолита – участки субплеврального уплотнения легочной ткани неправильной формы (а, б, в), в мягкотканном электронном окне – тромбы на уровне проксимального отдела главной ветви, долевых и сегментарных ветвей справа (г, д, е).

Рисунок 36 – Пациент Я., 59 л., подострая форма АИЛТ, ТЭЛА крупных ветвей легочной артерии; в анамнезе поддерживающая схема приема амиодарона 200 мг/день (3329/C123)

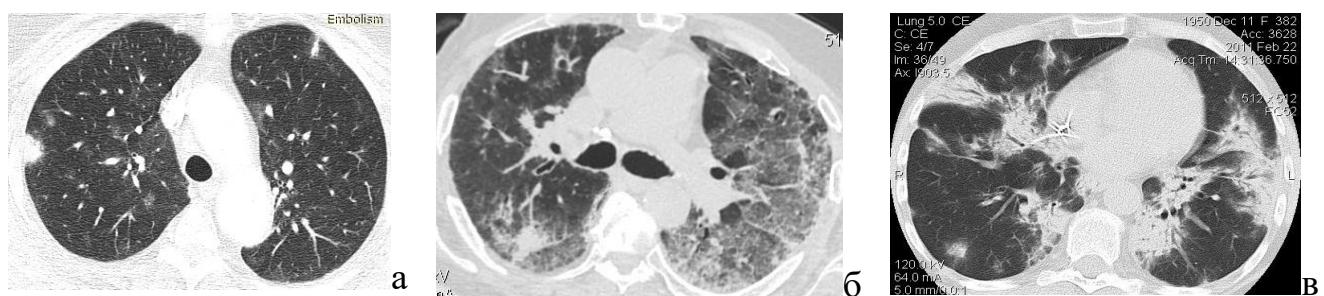
У 24 (87,8%) пациентов выявлена тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, диагностика которой с помощью КТ и КТ-АГ была затруднена из-за проявлений текущего альвеолита. В некоторых случаях диагноз был предложен с учетом клинических данных и КТ-признаков возможной тромбоэмболии ветвей легочной артерии (таблица 37, рисунок 35). Пациентам выполнялась планарная сцинтиграфия или ОФЭКТ, по результатам которых наряду с диффузными нарушениями микроциркуляции выявлялись треугольной формы субплевральные участки аперфузии, что соответствовало проявлениям тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Из 53 обследованных пациентов с помощью ОФЭКТ тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии выявлена у 24 (45,3%) пациентов, из них в 83,3% случаев при выполнении первичной ОФЭКТ.

По результатам нашего исследования, ТЭЛА чаще выявлялась у пациентов с подострой формой АИЛТ и наличием КТ-паттерна НСИП и ОП и не выявлялась на фоне полного регресса изменений в легочной ткани (таблица 38, рисунок 37). У более половины пациентов (53,6%) с сочетанием подострой формы АИЛТ и ТЭЛА при КТ-исследовании в нативном режиме выявлялись участки консолидации легочной ткани с субплевральной локализацией треугольной формы (рисунок 37). Выявление таких участков на фоне текущего альвеолита затруднено и является важной задачей врача-рентгенолога.

Таблица 38 – Частота встречаемости ТЭЛА у пациентов с различными КТ-паттернами

	КТ-паттерн							
	ОП	НСИП	ОИП	ДАП	Без преобладания КТ-паттерна	Фиброз	Полный регресс	Итого
ТЭЛА	7	11	0	3	4	3	0	28
%	25,0%	39,3%	0,0%	10,7%	14,3%	10,7%	0%	100%



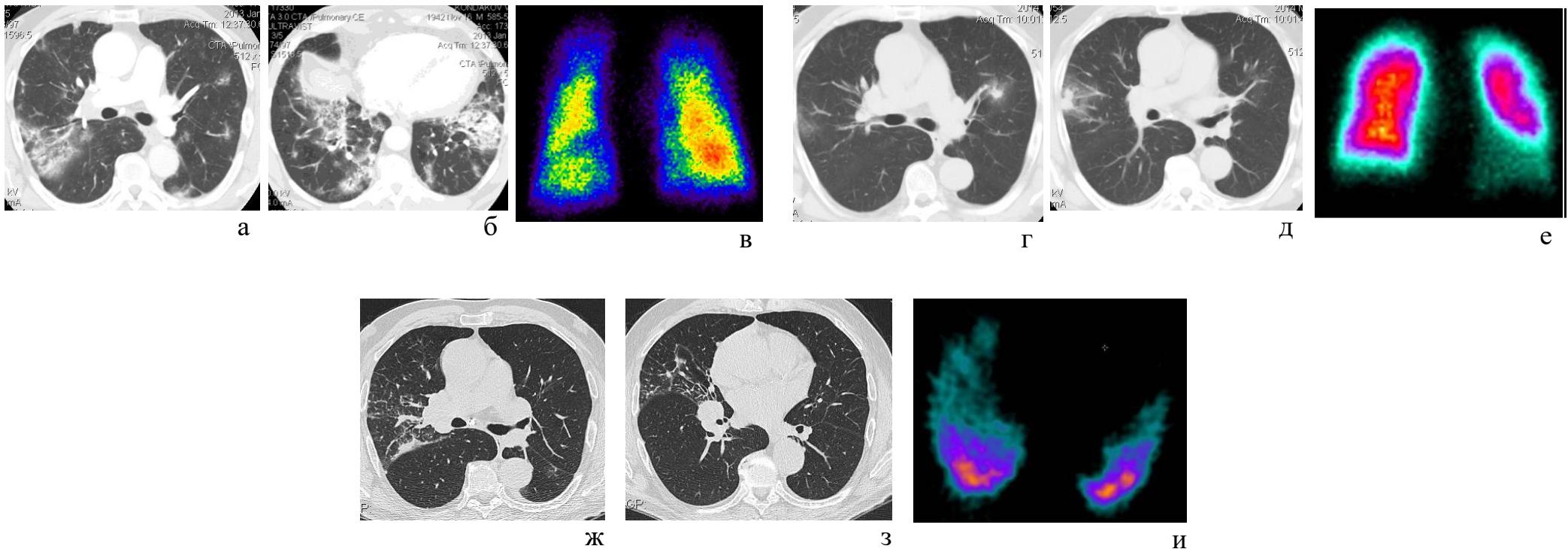
По данным КТ грудной клетки в легочном электронном окне на фоне полиморфных изменений в легких выявляются участки субплеврального уплотнения легочной ткани, близкой к треугольной форме, требующие выполнения ОФЭКТ (а, б, в)

Рисунок 37 – КТ-паттерн, подозрительный на присоединение сосудистой коморбидной патологии при АИЛТ и требующий выполнения ОФЭКТ

У 3 (3,33%) пациентов мы наблюдали рецидивирование ТЭЛА, что потребовало выполнения регулярного комплексного рентгенорадиологического наблюдения (рисунок 38).

У пациентов с ТЭЛА на фоне АИЛТ по данным КТ выявлялось расширение легочной артерии до 30-35мм у 17 (60,7%) пациентов, выше 35мм у 11 (39,3%) пациентов. Кроме того, для них были характерны мозаичность легочного рисунка перфузионного характера (50,0%) и дисковидные ателектазы (28,6%), что в сочетании с расширением легочной артерии является косвенными КТ-признаками возможной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

При проведении статистического анализа достоверно подтверждено, что частое присоединение ТЭЛА у больных с неблагоприятным течением АИЛТ (40,0%) ухудшало клиническое состояние пациента (боль в грудной клетке ( $p=0,001$ , одышка  $p=0,012$ ) и течение АИЛТ. Клинически хорошо известные симптомы ТЭЛА плохо дифференцировались у пациентов с легочными симптомами АИЛТ, что требовало тщательного клинического подхода в оценке состояния пациентов.



При КТ грудной клетки от 2013 г. выявлены признаки текущего альвеолита с субплевральным участком консолидации легочной ткани в S8 слева (а, б), по данным ОФЭКТ - дефекты перфузии треугольной формы в S8, в S10- ТЭЛА мелких ветвей (в). По данным КТ 2014 г. (через 6 месяцев) выявлен частичный регресс альвеолита с появлением фокусов неоднородного уплотнения легочной ткани (г, д), при выполнении планарной сцинтиграфии легких (передняя проекция) - положительная динамика слева, уменьшение дефекта перфузии в S10, восстановление кровотока в S8, появление дефекта перфузии в S3 (тромбоз «*in situ*»?) (е). Рентгенорадиологическое исследование от 2018 г. выявило отрицательную динамику в виде появления стойких ретикулярных изменений в верхней и средней долях справа, с участками субплевральной консолидации легочной ткани небольшой протяженности (ж, з) и множественные дефекты перфузии субсегментарного уровня треугольной формы в нижней доле справа (и)

Рисунок 38 – Пациент К., 71 г., подострая форма АИЛТ, рецидивирующая ТЭЛА мелких ветвей; низкодозовая схема терапии в анамнезе (400 мг /2 недели, 300 мг/1мес, 200 мг/около 1,5лет, далее – по 100 мг) (3106/A13)

Достоверно установлено, что выявленные случаи ТЭЛА, связаны с подострым течением заболевания ( $p=0,013$ ) и выявлением в период манифестации процесса; случаев выявления ТЭЛА на этапе полного или частичного регресса не отмечено. Таким образом, острота процесса и тяжесть состояния коррелировали с выявлением преимущественно ТЭЛА мелких ветвей, что также позволяет расценивать данные изменения в контексте повреждающего действия амиодарона.

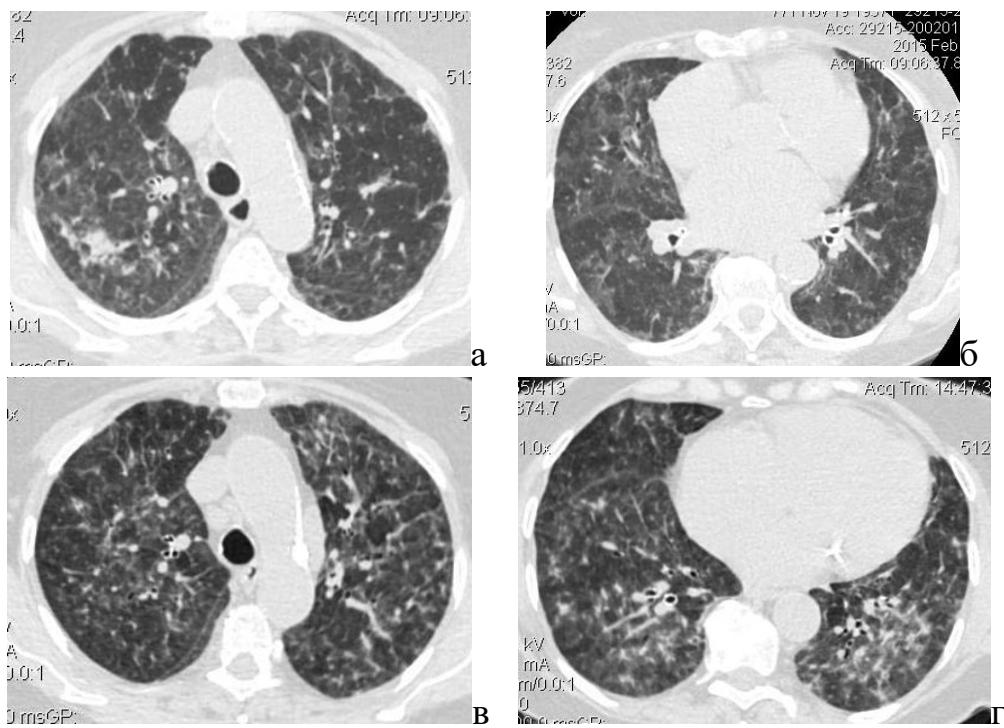
Статистически значимо чаще ТЭЛА встречалась у пациентов с паттерном НСИП ( $p=0,027$ ), но проведение ВРКТ и КТ-АГ плохо выявляли характерные для ТЭЛА изменения (т.к. чаще всего поражались мелкие ветви, присутствовала картина тромбоз «на месте»), что требовало выполнения перфузационной сцинтиграфии. Предположить наличие ТЭЛА было возможно как по изменению клинической симптоматики ( $p=0,024$ ), так и по появлению КТ симптомов, не характерных для течения АИЛТ (жидкость в плевральной полости  $p =0,001$ ).

## 5.2 Другая (не сосудистая) коморбидная патология легких у пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких

Коморбидная патология легких, не включающая тромбоэмболию ветвей легочной артерии, выявлена у 33 (36,7%) пациентов с АИЛТ, у части которых имело место сочетание различных патологических процессов (ХОБЛ и профзаболевание, ХОБЛ и онкология, ХОБЛ, онкология и ЭТА и др.). Это затруднило диагностику, тактику ведения пациента и течение заболеваний у 17 (24,3%) пациентов, которые отнесены к группе неблагоприятного течения процесса. Выявленные нозологические формы представлены в таблице 35.

Сочетание АИЛТ и инфекционных заболеваний легких выявлено у 4 (4,4%) пациентов, диагностика которых не представляла затруднений для клинициста и лучевого диагностика. Это объяснялось достаточно яркой клинической картиной, иногда включающей проявления острого респираторного заболевания, наличием лабораторных изменений при внебольничной пневмонии (лейкоцитоз и др.).

Однако, несмотря на отсутствие сложностей в диагностике, присоединение инфекционных заболеваний в 3 случаях влекли за собой ухудшение течения АИЛТ (рисунок 39, рисунок 40).



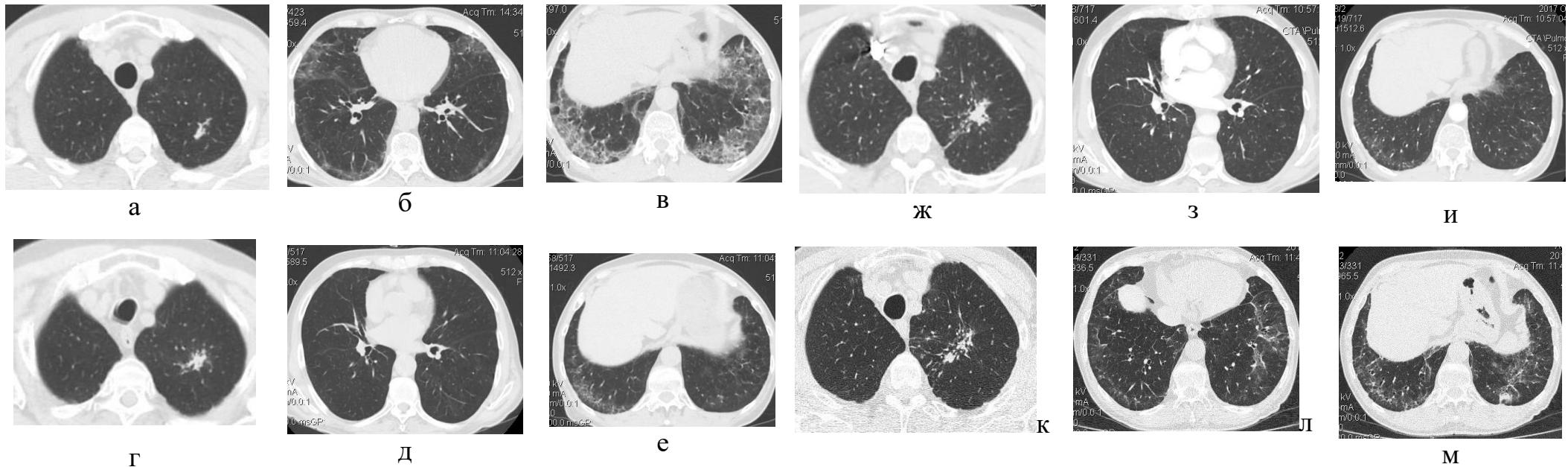
При КТ грудной клетки от 09.02.2015 г. в легочном электронном окне – двусторонние интерстициальные изменения по типу «матового стекла», с наличием в верхней доле правого легкого участка альвеолярной инфильтрации (а, б); при контрольной КТ от 30.03.2015 г. – нарастание протяженности и степени интерстициальных изменений с появлением зон интерстициальной инфильтрации (в, г)

Рисунок 39 – Пациентка М., 77 л., подострая форма АИЛТ; в анамнезе внутривенное введение амиодарона, далее терапия в поддерживающей дозе (200 мг/5 дней) (20941/A15)

На фоне приема препарата пациентка отметила ухудшение самочувствия, резкое повышение температуры, нарастание одышки, сильный кашель с мокротой. Данные КТ демонстрируют признаки текущего альвеолита с наличием фокуса альвеолярной инфильтрации в ядерных отделах верхней доли правого легкого.

После полного клинико-лабораторного обследования (лейкоцитоз, значительное количество вязкого слизисто-гнойного содержимого по данным ФБС) пациентке поставлен диагноз внебольничной верхнедолевой пневмонии справа на фоне подострой формы АИЛТ. При динамическом наблюдении после антибактериальной терапии через 3 недели КТ выявила регресс инфильтрата в верхней доле справа и прогрессирование текущего амиодарон-индуцированного процесса в легких, что потребовало коррекции терапии.

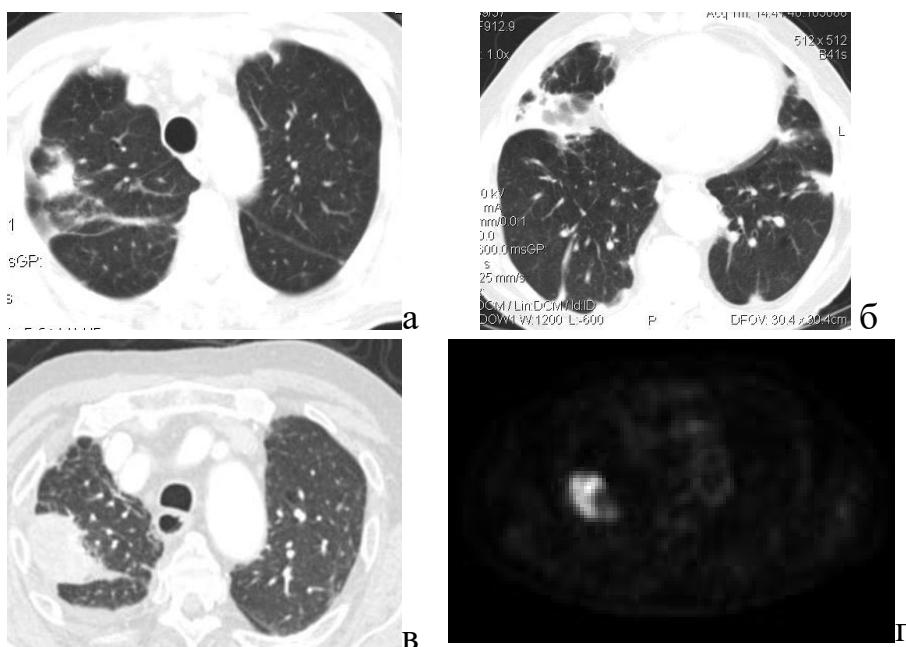
В следующем клиническом случае сочетание двух заболеваний осложняет течение друг друга, в том числе за счет трудности подбора терапии – гормональная терапия АИЛТ могла являться провоцирующим фактором для развития специфического туберкулезного процесса, а противотуберкулезная терапия, как дополнительное токсическое воздействие на легочную ткань, вызвала рецидив «амиодаронового легкого».



При динамическом КТ-наблюдении от 04.2016 г. (а, б, в,), 12.2016 г. (в, г, д), 10.2017 г. (ж, з, и) и 03.2018 г. (к, л, м) определяется рецидивирование интерстициальных изменений максимально выраженных в нижних отделах легких с ведущим КТ-паттерном НСИП; в верхней доле левого легкого определяется участок уплотнения легочной ткани неправильной формы, с тяжами к плевре, требующий динамического наблюдения (дифференциальный диагноз: туберкулез, периферическое новообразование, локальный пневмофиброз) (а), с дальнейшим увеличением его размеров (г), изменением формы и появлением рядом расположенных плотных перибронхиальных очагов, более вероятно, специфического характера (ж, к)

Рисунок 40 – Пациент К., 79 л., хроническая форма АИЛТ, рецидивирующее течение, туберкулез верхней доли правого легкого; в анамнезе прием амиодарона в течение 5 лет в поддерживающей дозировке (200 мг/5 дней) (29163/A16)

У 7 (7,8%) пациентов с АИЛТ коморбидная патология была представлена неопластическими процессами: в 3 случаях периферическими новообразованиями легких, в 4 случаях – гематологическими заболеваниями (лимфопролиферативное заболевание у 2 пациентов, миелопролиферативное заболевание и миеломная болезнь) (рисунок 41).



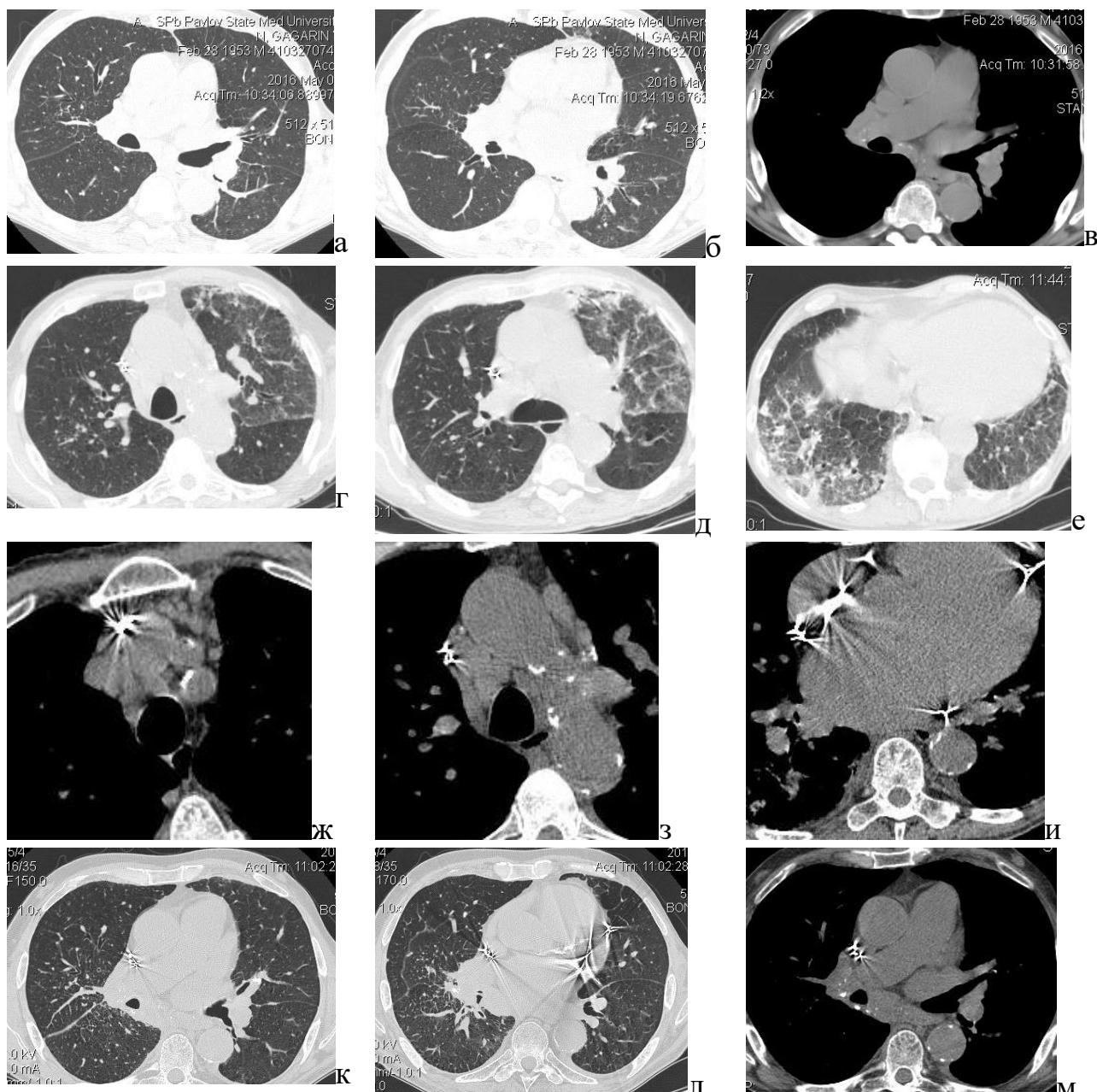
При КТ грудной клетки 11.2018 г. – интерстициальный процесс в легких по типу ОП, с наличием разнокалиберных участков консолидации легочной ткани (а, б); при КТ грудной клетки в динамике от 05.2019 г. – увеличение размеров участка консолидации легочной ткани в S1 справа, форма которого стала окружной, появился выпот в правой плевральной полости и регресс явлений альвеолита на фоне терапии (в); при выполнении ПЭТ-КТ определяется выраженное накопление РФП данным участком (SUV до 10) (г)

Рисунок 41 – Пациент Р., 89 л., подострая форма АИЛТ, периферическое новообразование верхней доли правого легкого; в анамнезе длительный прием низких доз амиодарона (200 мг/день) (76444/A17)

В данном клиническом наблюдении полиморфные изменения в легочной ткани при манифестации подострой формы АИЛТ затруднили диагностику периферического новообразования и потребовали применения дополнительных методов диагностики, в частности выполнения ПЭТ-КТ. Сроки контрольного КТ-исследования для динамического наблюдения пациента с АИЛТ (более 6

месяцев), на наш взгляд, были значительно превышены, что также отсрочило момент постановки диагноза и ухудшило общий прогноз для пациента.

У 9 (10,0%) пациентов с АИЛТ коморбидная патология была представлена интерстициальными заболеваниями легких: профессиональные заболевания – 3 пациента, саркоидоз органов дыхания – 2 пациента, фиброзирующая болезнь легких при ДБСТ – 1 человек, ЭТА (в частности медикаментозное поражение легких на фоне цитостатической терапии) – 3 человека (рисунок 42).

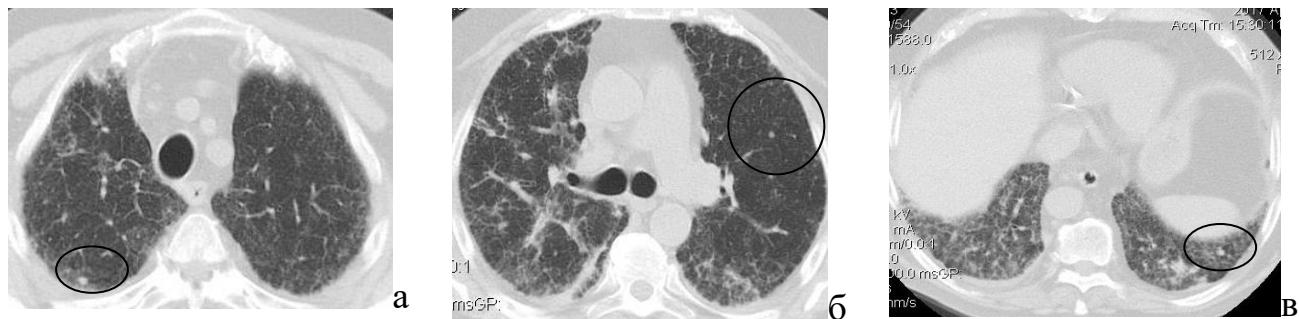


По данным КТ грудной клетки от 05.2016 г. до приема амиодарона выявила признаки саркоидоза 2 стадии в виде умеренной внутригрудной лимфоаденопатии с многочисленными обызвествлениями лимфатических узлов, перилимфатической очаговой диссеминации в верхних отделах легких (а, б, в). При КТ грудной клетки от 07.2017 г. на фоне приема амиодарона выявлены признаки текущего альвеолита в легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, в меньшей степени бронхопульмональных групп (г, д, е, ж, з, и). Контрольное КТ-исследование от 10.2017 г. на фоне терапии ГКС выявляет регресс явлений альвеолита, выраженное увеличение лимфатических бронхопульмональных групп, увеличение протяженности и интенсивности перилимфатической очаговой диссеминации (к, л, м).

Рисунок 42 – Пациент Г., 63 г., подострая форма АИЛТ, саркоидоз 2 стадии; в анамнезе 2 месяца приема амиодарона в насыщающей схеме (29337/A16)

У пациента с саркоидозом органов дыхания и нарушениями ритма сердца установлен кардиостимулятор, однако, некорригируемый тиреотоксикоз приводил к упорной тахисистолии и нарушениям в работе кардиостимулятора, по причине чего требовалось проведение терапии амиодароном. На этом фоне диагностирована подострая форма АИЛТ, которая, несмотря на полный регресс на фоне проведенного лечения, в итоге привела к прогрессированию саркоидоза.

Сочетание АИЛТ с профессиональными заболеваниями легких имело место в 3 случаях, из которых в 1 случае возникли трудности дифференциальной диагностики при постановке диагноза (рисунок 43).



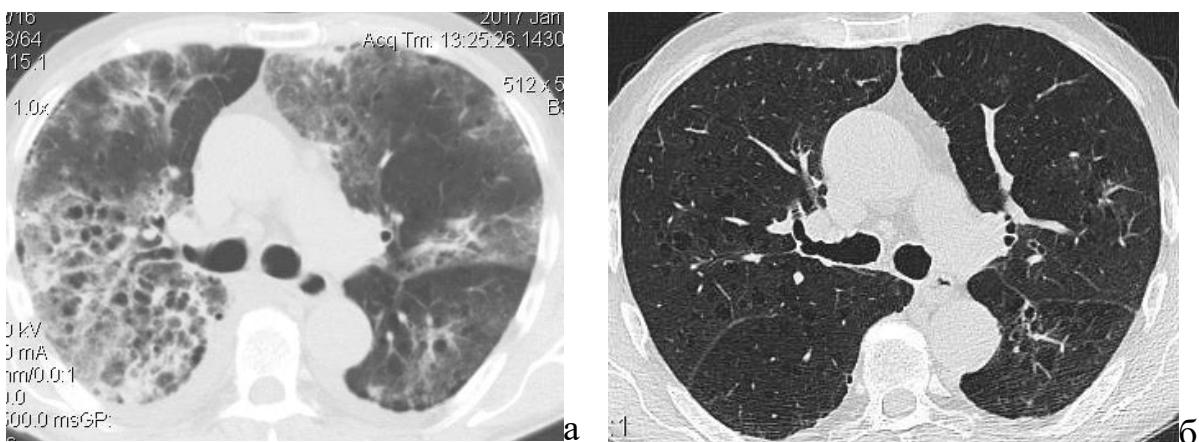
При КТ органов грудной клетки в легочном электронном окне определяются распространенные ретикулярные изменения, фокусы «матового стекла», на фоне чего выявляется утолщение и деформация плевры, немногочисленные плотные очаги

Рисунок 43 – Пациент Г, 81 г., в анамнезе длительный профессиональный контакт с бериллием и прием амиодарона в течение 4 лет с использованием насыщающей и поддерживающей (200 мг) схем терапии (33434/A17)

При первичном обращении пациент предъявлял жалобы на нарастающую постепенно одышку, слабость, в анамнезе известен длительный контакт с бериллием на производстве, длительная терапия амиодароном. Сложность данного клинического случая заключается в том, что кроме РГ пациенту ранее уточняющие лучевые исследования (КТ) не выполнялись. В настоящее время в медицине труда и профессиональных заболеваний основным рентгенологическим методом для постановки диагноза согласно нормативным документам является рентгенография. В то же время двусторонние интерстициальные изменения в

легких могут плохо визуализироваться на обзорном снимке органов грудной клетки. Пневмокониозы и металлокониозы чаще всего проявляются очаговыми изменениями в виде лимфогенных диссеминаций, частично кальцинированными очагами и обызвествлениями всех групп лимфатических узлов. Но существуют и интерстициальные формы металлокониозов, в том числе и при воздействии бериллия, который, ко всему прочему, известен так называемой поздней формой бериллиоза (спустя десятилетия после воздействия фактора на производстве). В данном случае врач-рентгенолог не может исключить ни один из этих диагнозов, а также возможное их сочетание (АИЛТ, бериллиоз).

Сочетание АИЛТ с бронхобструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхиальная астма) выявленное у 28 (31,1%) пациентов в большей степени меняло клинический характер течения заболевания. Так, при сочетании АИЛТ и ХОБЛ в 75,0% случаев определялись более высокие цифры систолического давления в легочной артерии (до 50-70мм.рт.ст) по данным ЭХО-КГ, что объясняется многофакторным механизмом формирования вторичной легочной гипертензии у таких пациентов. Схожесть жалоб пациента затрудняла выявление момента начала заболевания и, соответственно, своевременность постановки диагноза. Лучевые паттерны сочетания этих процессов не вызывали диагностических затруднений. Только в 2 случаях в заключениях нам встретилась ошибочная интерпретация выявленных изменений в виде описания «воздушных кист», «сот», вплоть до «сотового легкого», в то время, как субстратом изменений являлись участки инфильтративных или фиброзных изменений на фоне центрицинарной, панлобулярной и парасептальной эмфиземы (рисунок 44).



При КТ грудной клетки в легочном электронном окне выявлены двусторонние альвеолярно-интерстициальные изменения на фоне распространенной центриацинарной эмфиземы (а) с последующим регрессом альвеолита на фоне терапии ГКС, после чего на КТ отчетливо визуализируются признаки эмфиземы легких (б)

Рисунок 44 – Пациент Б., 80 л., подострая форма АИЛТ, ХОБЛ; в анамнезе прием амиодарона в течение 6 месяцев с применением насыщающей схемы терапии  
(336610/A13)

Таким образом, выявленные нами случаи сочетания АИЛТ и коморбидных заболеваний легких, у значительной части пациентов затрудняли диагностику, ухудшали течение заболевания и общий прогноз пациента.

В большинстве случаев для дифференциальной диагностики заболеваний с поражением легочной ткани применение рентгенологического исследования (РГ, КТ), лабораторных методов (бронхоскопия) не достаточно. Необходимо полное клинико-лучевое исследование пациентов и применение уточняющих методов исследования (ОФЭКТ, ПЭТ-КТ), в ряде случаев полностью изменяющее тактику ведения пациента. Также для своевременного выявления коморбидных процессов и коррекции терапии необходимо выполнение контрольных КТ исследований в оптимальные сроки.

**ГЛАВА 6 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (характеристика контрольной группы пациентов, у которых не был установлен диагноз АИЛТ)**

В нашей работе у 20 (18,2%) пациентов с известным анамнезом приема амиодарона и рентгенологическими признаками ИЗЛ предварительный диагноз АИЛТ после полного клинико-рентгенологического обследования не был подтвержден. В 8 (40,0%) случаях, несмотря на отсутствие диагноза АИЛТ, от применения амиодарона было решено отказаться из-за возможности развития латентной пневмотоксичности и ухудшения течения основного заболевания (при ГП, ЭТА, ИЛФ, саркоидозе). Выявленные альтернативные заболевания легких представлены в таблице 39.

**Таблица 39 – Альтернативный диагноз у пациентов в группе дифференциальной диагностики**

Альтернативный диагноз	20 чел	(100 %)	Прием амиодарона
Воспалительные изменения (бактериальные, вирусные)	6	30,0	Продолжен
Другие ИЗЛ - ГП - ЭТА - ДБСТ - ИЛФ - саркоидоз	9 2 3 1 2 1	45,0	Отмена, если возможна Отмена, если возможна Продолжен Отмена, если возможна Отмена, если возможна
Другие заболевания легких (обструкция при ХОБЛ, бронхиальной астме)	4	20,0	Продолжен
Послеоперационные изменения	1	5,0	Продолжен

Полное клинико-лучевое обследование включало выполнение рентгенографии в двух проекциях, КТ, высокоразрешающей КТ (ВРКТ), а также комплексного исследования функции внешнего дыхания (КИФВД) и эхокардиографии. При необходимости выполнялись функциональное КТ-

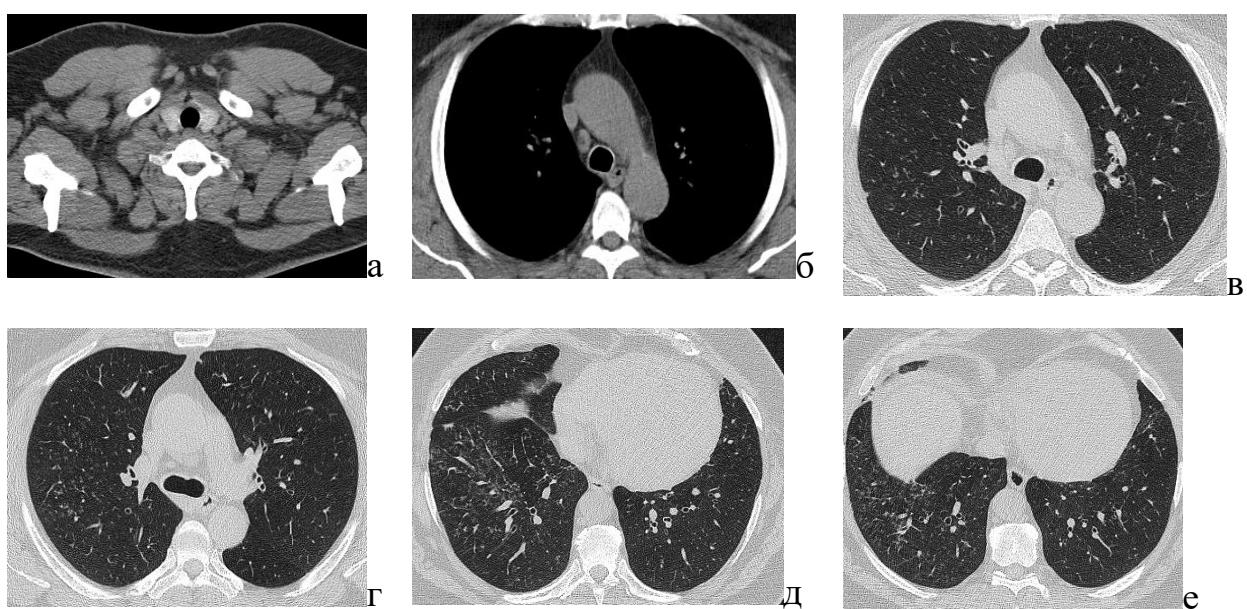
исследование «на выдохе» (у 17 больных), КТ-ангиография (у 6 больных). Выявление нетипичных для АИЛТ КТ-признаков позволило заподозрить другую этиологию процесса (таблица 40).

Таблица 40 – КТ-признаки не характерные для АИЛТ

Признак	20 Абс.	100 %
Односторонние изменения или явное преобладание в одном легком	4	20,0
Долевое ограничение	2	10,0
Сегментарное ограничение	2	10,0
Градиент распределения от верхних отделов к нижним отделам	2	10,0
Градиент распределения от нижних отделов к верхним отделам	3	15,0
КТ-паттерн ОИП, экстраплевральный липоматоз и выраженная прогрессия фиброза в динамике	2	10,0
Участки по типу «дерева в почках»	3	15,0
Перибронхиальные и хаотичные очаги	1	5,0
Перилимфатические очаговые изменения	1	5,0
Обтурация просветов бронхов	1	5,0
Утолщение стенок бронхов	6	30,0
Распространенная эмфизема	2	10,0
Минимально выраженная эмфизема	2	10,0
Лимфоаденопатия средостения односторонняя	2	10,0
Лимфоаденопатия бронхопульмональных групп	2	10,0
Кальцинация лимфатических узлов	1	5,0
Мозаичность вентиляции легочной ткани	1	5,0
Зияние пищевода	1	5,0
Признаки онкологического процесса (деструкция костей, лимфоаденопатия генерализованная и др., солидные опухоли грудной клетки и другой локализации)	3	15,0

При воспалительных изменениях, выявленных у 6 (30,0%) пациентов, определялись не характерные для АИЛТ КТ-паттерны. Участки по типу «дерева в почках», перибронхиальное распределение инфильтрации, долевое и сегментарное ограничение, одностороннее увеличение лимфатических узлов являлись проявлениями инфекционного бронхиолита и бронхопневмонии, которые подтверждались данными физикального и лабораторно-

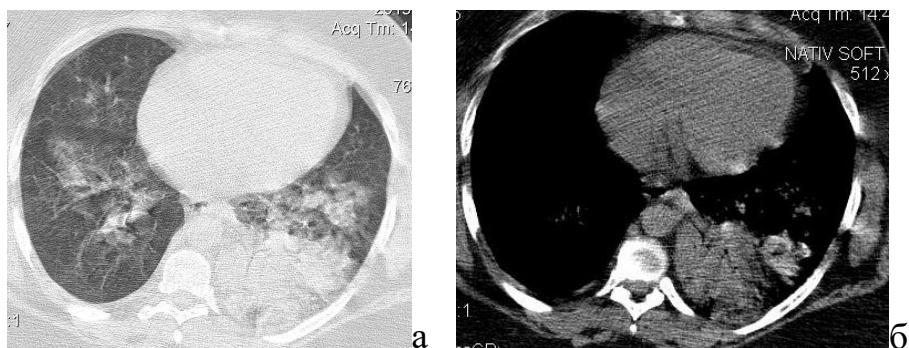
инструментального исследования (ОАК, бронхоскопия с исследованием БАЛЖ) и динамическим КТ-наблюдением (рисунок 45, рисунок 46).



При КТ грудной клетки в легочном электронном окне определяются двусторонние изменения по типу «дерева в почках», со значительным преобладанием в правом легком, его нижних отделах, диффузное утолщение стенок сегментарных и более мелких бронхов (в, г, д, е), в мягкотканном электронном окне визуализируется щитовидная железа диффузно повышенной плотности до +128HU (а), отсутствие лимфоаденопатии и плеврального выпота (б)

Рисунок 45 – Пациент Б., 67 л., в анамнезе длительный прием амиодарона в стандартной схеме (200 мг/5 дней в неделю) (6543/A15)

Пациент с известным анамнезом приема амиодарона предъявлял жалобы на ухудшения самочувствия, слабость, одышку, невыраженный кашель. КТ данные соответствовали проявлениям воспалительного процесса в легких по типу инфекционного бронхиолита, что подтверждено динамическим КТ-исследованием после проведения неспецифической антибактериальной терапии. В качестве рекомендации, с учетом повышения плотности щитовидной железы, пациент направлен к эндокринологу для исключения ее амиодарон-индуцированных изменений.



При КТ грудной клетки в легочном и мягкотканном электронных окнах определяются двусторонние инфильтративные изменения с преобладанием в левом легком, нижняя доля левого легкого totally уплотнена, фрагментарно визуализируются просветы бронхов

Рисунок 46 – Пациентка О., 48 л., в анамнезе прием амиодарона в стандартной схеме (2812/A15)

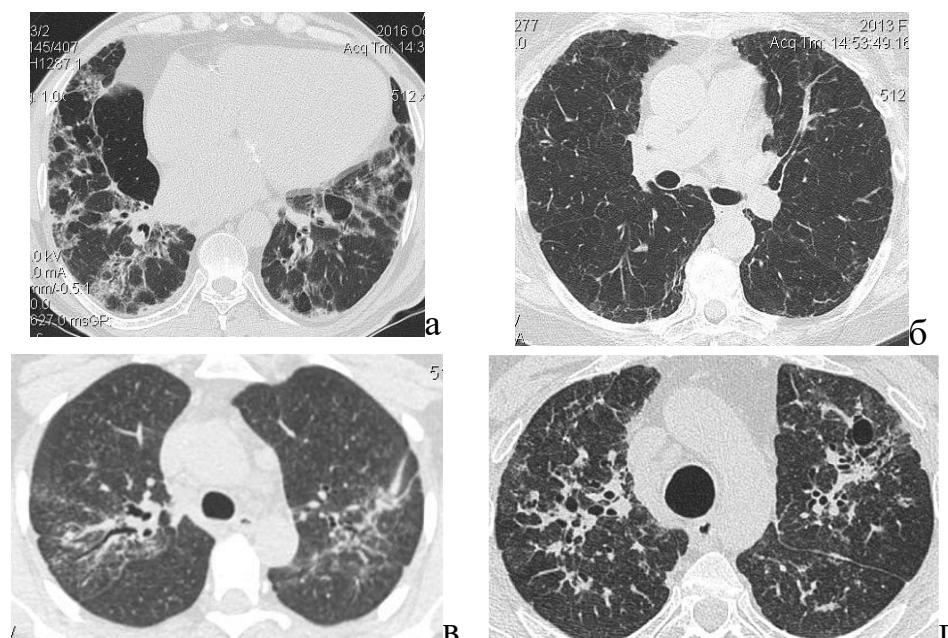
Пациентка с известным анамнезом приема амиодарона предъявила жалобы на резкое повышение температуры, кашель, озноб, признаки катаральных явлений. По данным КТ, инфильтративные изменения носили двусторонний характер, однако не наблюдалось типичное для альвеолита при АИЛТ перибронховаскулярное распределение инфильтрации, а отмечалась тенденция к субтотальному снижению пневматизации доли или сегмента.

Клинические симптомы и жалобы (резкое повышение температуры до высоких цифр, озноб, катаральные явления) наблюдались в период, характерный для эпидемий острых респираторных заболеваний. Цитологическое исследование мокроты обнаружило выраженную воспалительную лейкоцитарно-лимфоидную инфильтрацию, редкие, разрозненно лежащие макрофаги, клеточных элементов с признаками атипии не выявлено, мокрота на кислотоустойчивые микобактерии – отрицательно. Данные полного клинико-лабораторного и лучевого исследований исключили диагноз АИЛТ.

У 2 (10,0%) пациентов с подозрением на АИЛТ был поставлен диагноз гиперсенситивный пневмонит. Согласно определению, «гиперсенситивный пневмонит» возникает в результате ингаляционного попадания токсико-

аллергических агентов и имеет определенные КТ-паттерны в острую, подострую, хроническую фазы.

Наиболее сложным для клинициста и рентгенолога являются пациенты, с хронической формой ГП при первичном обращении, так как визуализируемые при этом фиброзные изменения весьма неспецифичны и практически не позволяют с уверенностью уточнить этиологический фактор (в том числе с учетом анамнеза) (рисунок 47).



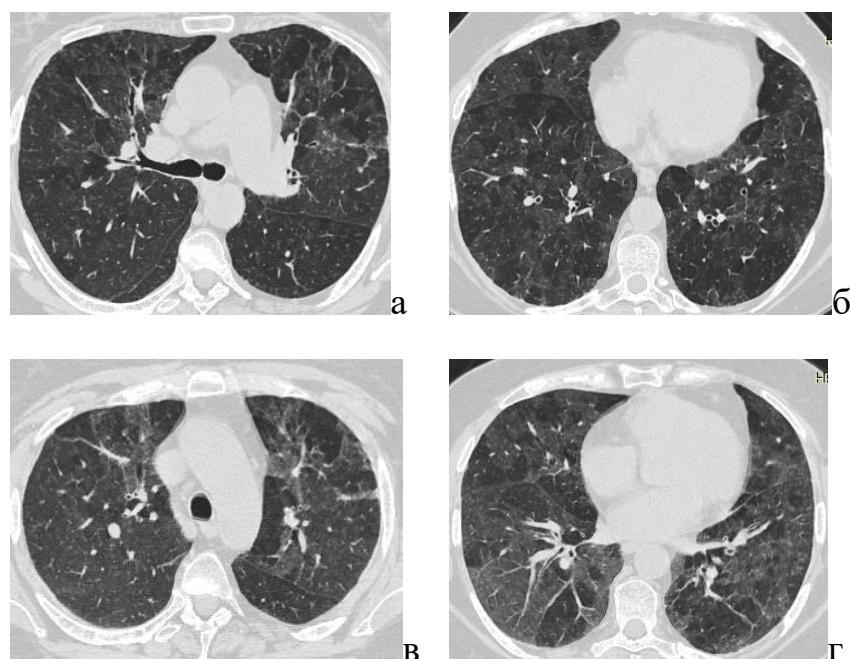
При КТ грудной клетки в легочном электронном окне - фиброзные изменения в нижних отделах легких при АИЛТ: при фиброзной форме НСИП (а), фиброзный вариант ОП (б); при КТ грудной клетки в легочном электронном окне - фиброзные изменения в верхних отделах при ГП (в, г)

Рисунок 47 – Отличие фиброзных изменений при АИЛТ и при хронической форме гиперсенситивного пневмонита

Преобладание перибронховаскулярных фиброзных изменений в прикорневых отделах легких, локализация в верхних отелях легких и наличие сопутствующих КТ-признаков бронхиальной обструкции – три признака, указывающие на возможный ГП в хроническую fazу с формированием фиброзных изменений. Локализация изменений, в том числе фиброзных, в

верхних отделах легких обусловлена ингаляционным характером попадания повреждающего фактора и особенностями механики вентиляции легких. Формирование же фиброзных изменений при АИЛТ патогенетически имеет другой характер, и, соответственно, выявляемые участки фиброза при компьютерной томографии будут носить иной характер (рисунок 47).

Лучевая семиотика подострой формы гиперсенситивного пневмонита вызывает меньшие затруднения при дифференциальной диагностике с АИЛТ (рисунок 48).



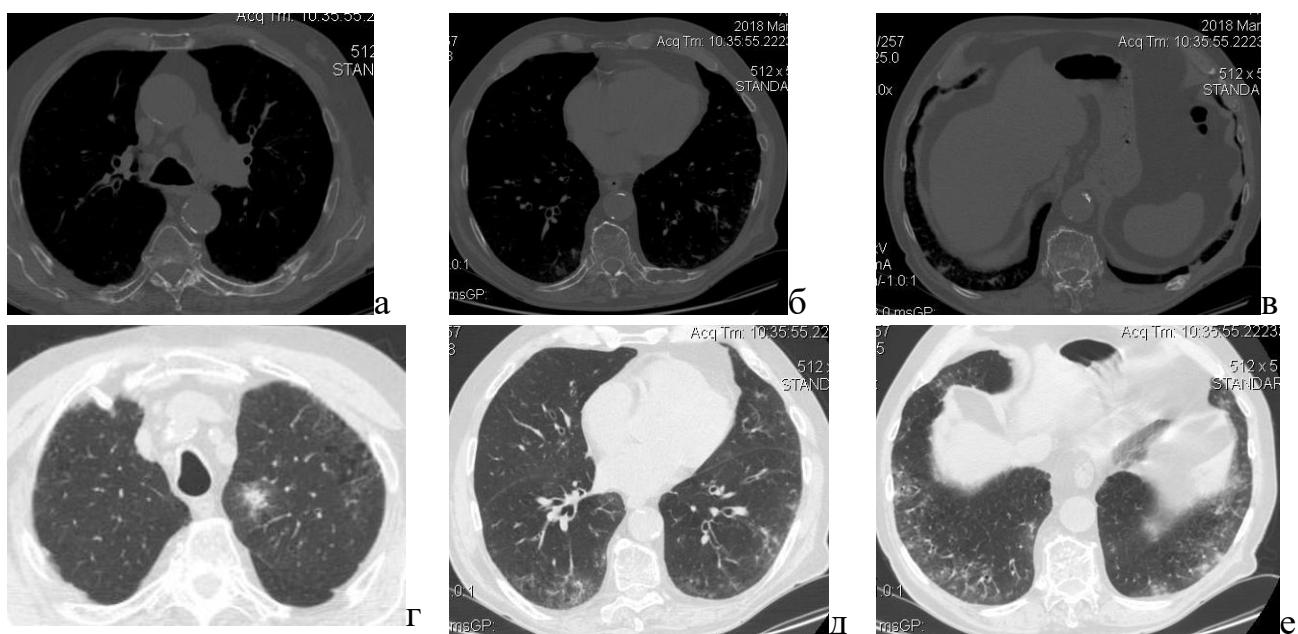
При ВРКТ грудной клетки на вдохе выявляется двусторонняя мозаичность легочного рисунка во всех отделах легких, ретикулярные изменения преимущественно в передних субплевральных отделах легких (а, б); на выдохе отмечается выраженное усиление мозаичного рисунка, формирование «воздушных ловушек» (в, г )

Рисунок 48 – Пациентка Х., 66 л., в анамнезе прием амиодарона в дозе 200 мг/день в течение 4 года, контакт с хлором, три курса антибиотикотерапии  
(14131/C18)

Пациентка с известным анамнезом приема амиодарона, ингаляционного контакта с хлором и тремя курсами антибактериальной терапии при обращении отметила жалобы на нарастающую одышку, слабость. Учитывая характерную КТ-

картины (преобладание ретикулярных изменений в верхних отделах легких, наличие выраженной мозаичности легочного рисунка, как проявлений бронхиальной обструкции, усиливающейся на выдохе), более вероятен диагноз подострой формы гиперсенситивного пневмонита.

У 3 (15,0%) пациентов, принимавших амиодарон, но не включенных в группу пациентов с АИЛТ, была выявлена медикаментозная болезнь легких на фоне цитостатической терапии (рисунок 49).



При КТ грудной клетки в костном режиме выявляются многочисленные участки вздутия костной ткани с наличием мягкотканого компонента и патологических переломов ребер – проявления миеломной болезни (а, б, в); в легочном электронном окне выявляются фокусы смешанной инфильтрации, участки «матового стекла» и ретикулярные изменения с преимущественной локализацией в наддиафрагмальных отделах легких (г, д, е)

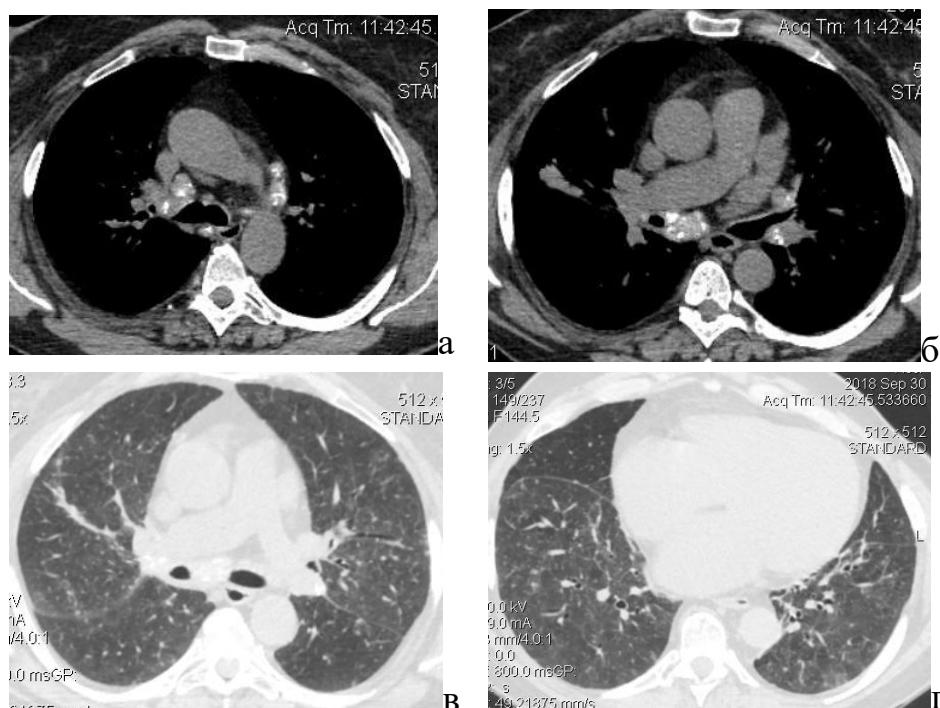
Рисунок 49 – Пациент Б., 72 г., миеломная болезнь, курсы ПХТ на момент обращения с развитием ЭТА; в анамнезе прием амиодарона в стандартной схеме в течение 2 лет (7739/A13)

Пациент наблюдался в клинике с диагнозом миеломная болезнь. По предоставленным выпискам, пациент принимал амиодарон по поводу фибрилляции предсердий, отмена препарата около года назад была связана с

усилением одышки, при анализе показателей ФВД выявлены умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких. На момент выполнения КТ пациент получал цитостатическую терапию (велкейда, ревлимид). С учетом временного фактора экспозиции двух препаратов (отмена амиодарона более года назад, цитостатики на момент исследования) невозможно даже при выполнении гистологической верификации с точностью определить этиологический фактор ЭТА у данного пациента. Тактически отмена цитостатической терапии пациенту невозможна по жизненным показаниям, а от применения амиодарона было решено отказаться для исключения дополнительного токсического воздействия на легочную ткань, начата терапия глюкокортикоидами.

Дифференциальный диагноз 1 (5%) пациенту с подозрением на АИЛТ проводился с не верифицированным гранулематозным процессом в легких (рисунок 50).

Пациентка в течение 30 лет работала машинистом конвейера на щебеночном заводе (контакт с высокофиброгенной пылью, сетка вредности 2). Начало заболевания связывает с пароксизмом фибрилляции предсердий, по поводу которого 3 месяца принимала амиодарон. Отсутствие четкой связи момента появления одышки с приемом амиодарона (короткий курс), сопутствующая сердечно-сосудистая патология с явлениями сердечной недостаточности, отсутствие эффекта от ГКС терапии, ослабленное дыхание без крепитации в нижних отделах легких не позволяли связать заболевание с приемом амиодарона. Профессиональный анамнез и данные КТ грудной клетки в виде наличия лимфогенной очаговой диссеминации, множественных увеличенных обызвествленных внутригрудных лимфатических узлов могут соответствовать пневмокониозу, саркоидозу органов дыхания. Пациентке требовалась верификация диагноза (ФБС с биопсией слизистой оболочки бронхов, биопсия легкого), выполнение которой ввиду тяжелого соматического состояния было невозможно, однако по имеющимся данным клинико-лучевого обследования диагноз АИЛТ был снят.



При КТ грудной клетки в мягкотканном электронном окне - увеличенные в размерах лимфатические узлы всех групп, в структуре которых визуализируются множественные разнокалиберные обызвествления (а, б); в легочном электронном окне - лимфогенная мелкоочаговая диссеминация с преобладанием в верхних и субплевральных отделах легких, диффузное усиление легочного рисунка за счет периферического легочного интерстиция, участки по типу «матового стекла» (в, г)

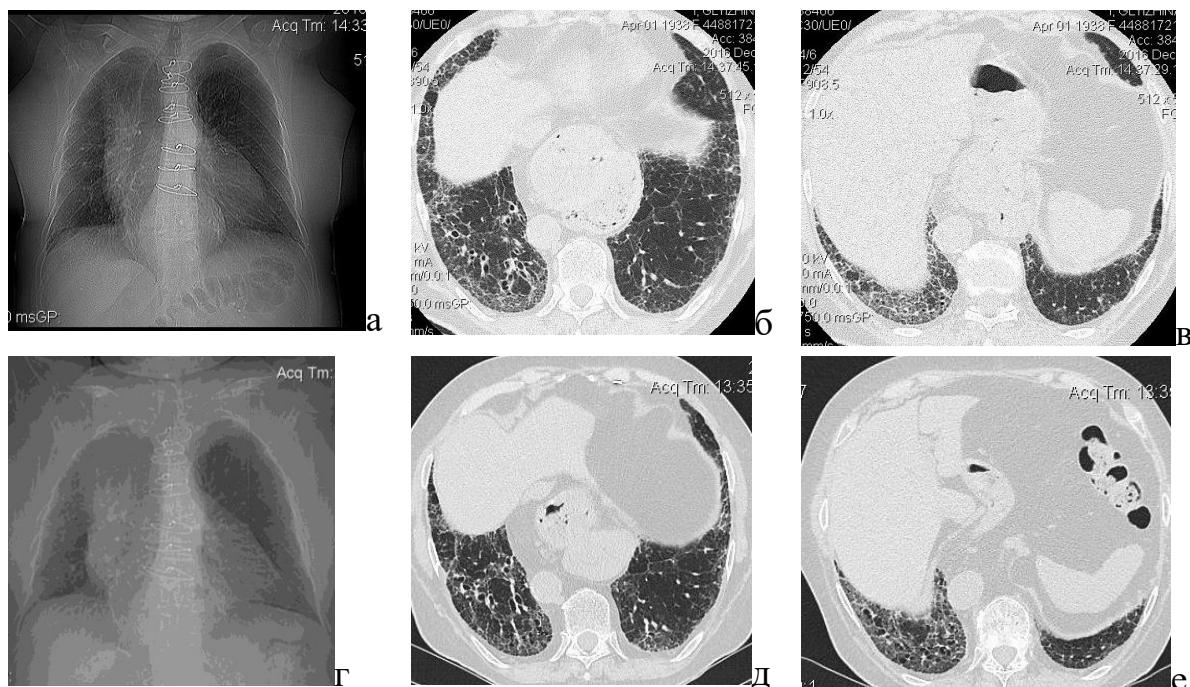
Рисунок 50 – Больная Г, 60 л., пневмокониоз; в анамнезе прием амиодарона (дозу не помнит) в течение 3 месяцев (36305/C18)

У 2 (10,0%) пациентов альтернативный диагноз из группы ИЗЛ был представлен идиопатическим легочным фиброзом (рисунок 51).

КТ-паттерны, выявленные при манифестации заболевания по данным представленной КТ (апикобазальный градиент, участки «сотового легкого»), более характерны для ИЛФ.

Динамическое наблюдение выявило неэффективность глюкокортикоидной терапии, нарастание фиброзных изменений и протяженности участков «сотового легкого», уменьшение объема легких, рестриктивные и диффузионные нарушения ФВД, ухудшение клинико-

функциональных показателей в динамике, тем самым подтверждая правильность диагноза. Однако стоит отметить, что на этапе манифестации заболевания от применения амиодарона было решено отказаться, основываясь на возможном развитии пневмотоксичности, что может усугублять течение основного заболевания. Пациентам назначена антифибротическая терапия.

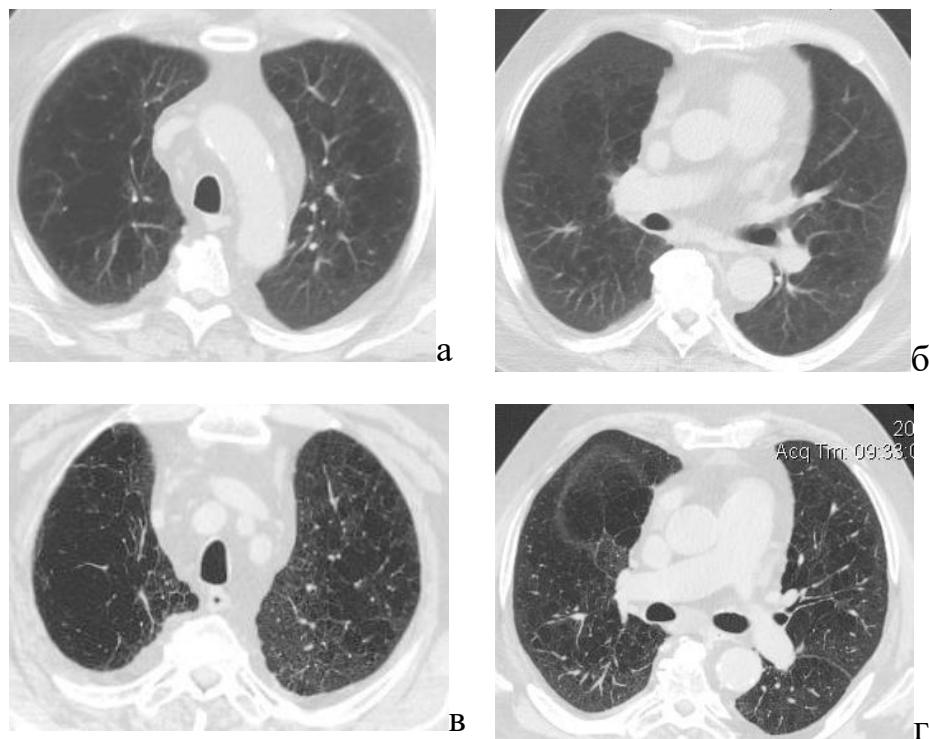


При первичном КТ-исследовании - двусторонние интерстициальные изменения с наличием КТ-паттерна ОИП (а, б, в); при КТ-исследовании в динамике через 3 года - уменьшение объема легочной ткани, усиление девиации средостения вправо, увеличение протяженности фиброзных изменений с преобладанием в правом легком, увеличение размеров и количества «сот» в наддиафрагмальных отделах легких (г, д, е)

Рисунок 51 – Пациентка Г., 78 л., в анамнезе прием амиодарона в насыщающей схеме, в дальнейшем прием поддерживающей схемы терапии (200 мг/день) в течение 2 лет

У 4 (20,0%) пациентов с альтернативным диагнозом в нашем исследовании выявлялись бронхобструктивные заболевания легких. Для данной патологии нехарактерны двусторонние интерстициальные изменения в легких, однако ошибочная интерпретация рентгенологических данных, полученных на

догоспитальном этапе, привела к гипердиагностике токсических изменений в легких, что могло повлечь за собой неоправданную отмену жизненно важного антиаритмического препарата. При пересмотре представленных данных из других учреждений, тщательном клиническом обследовании и после проведенных функциональных тестов подтверждался диагноз бронхиальной обструкции, характерной для такой патологии, как ХОБЛ, бронхиальная астма (рисунок 52).



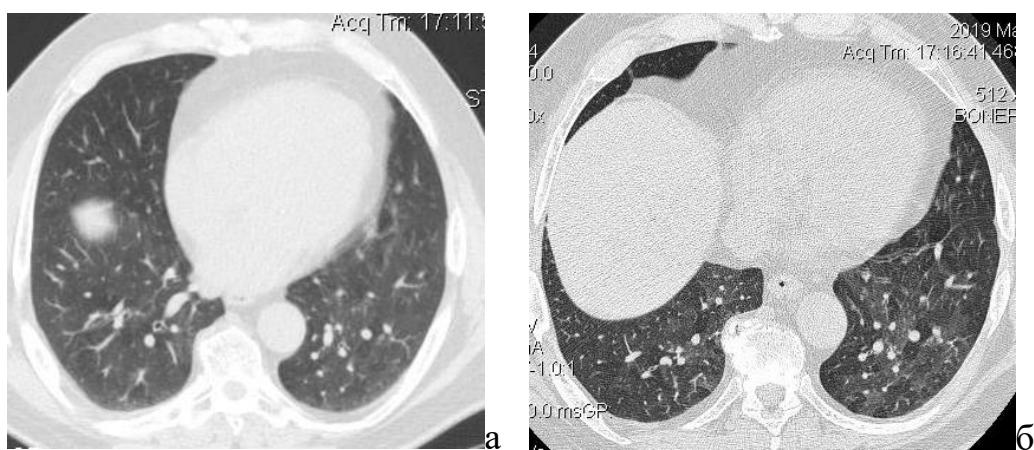
При стандартном КТ-исследования определяются признаки выраженной распространенной панлобулярной, парасептальной эмфиземы (а, б); ВРКТ демонстрирует зоны эмфизематозной перестройки легочной ткани с минимальным объемом неизмененной легочной ткани, без признаков интерстициального процесса (в, г)

Рисунок 52 – Пациент Е., 62 г., ХОБЛ, в анамнезе прием поддерживающей низкодозовой схемы амиодарона в течение 2 лет (1389/A17)

Пациент последние 2 месяца отмечал нарастание одышки и слабости, с чем обратился в частную клинику, где при КТ описаны зоны изменения легочного рисунка по типу «матового стекла», заподозрен интерстициальный процесс в легких. При пересмотре данных КТ выявленные изменения расценены как

проявления ХОБЛ, также сопровождающейся возможными эпизодами усиления одышки, признаков интерстициального процесса не выявлено.

Выраженная неравномерность вентиляции легочной ткани также могла приводить к неправильной трактовке данных, когда сохраненная легочная ткань принимается за паттерн «матового стекла» (рисунок 53).

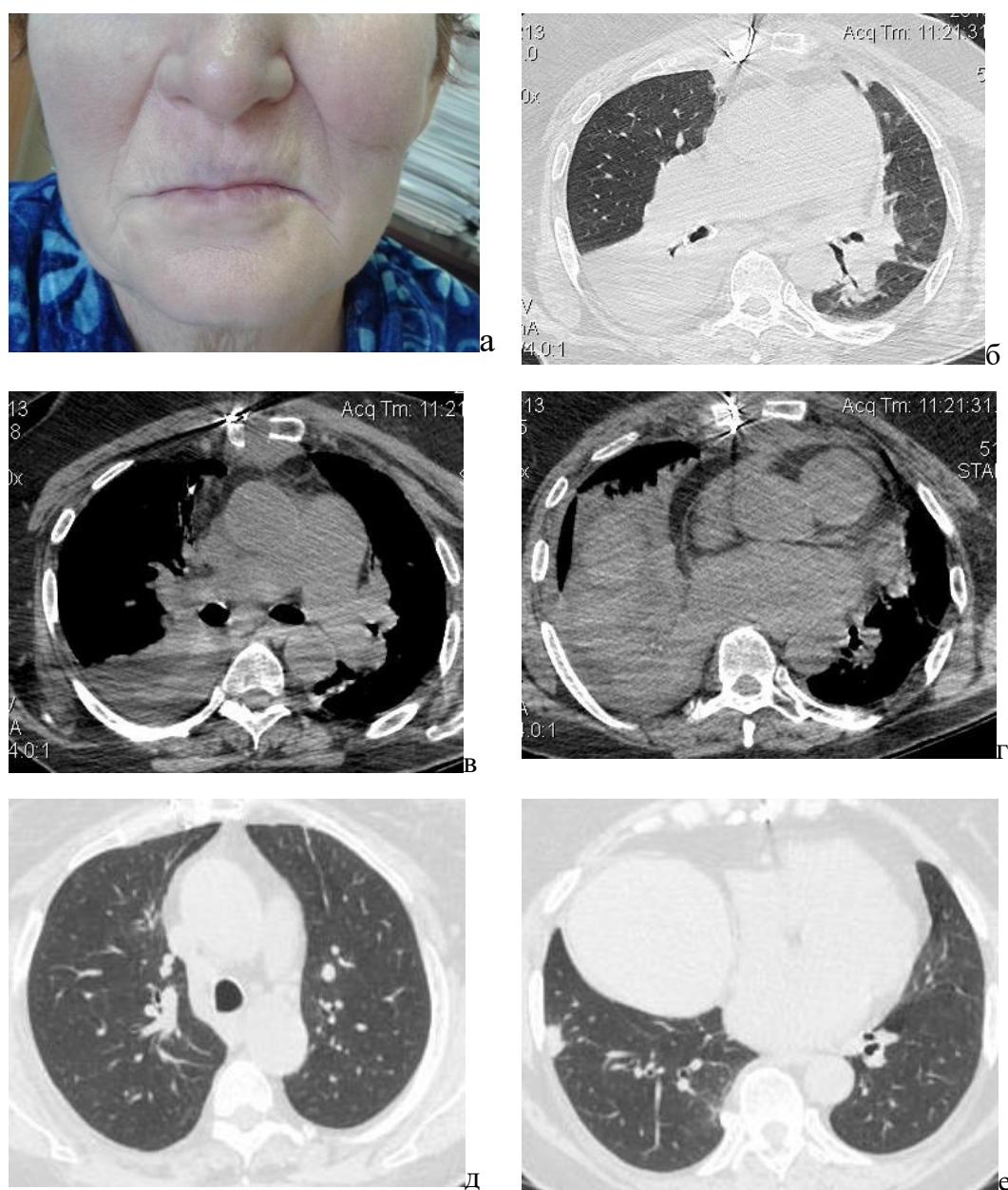


При стандартном КТ-исследования определяются признаки неравномерного снижения пневматизации легочной (а); ВРКТ демонстрирует признаки мозаичности легочного рисунка за счет неравномерной легочной ткани, без признаков интерстициального процесса (б)

Рисунок 53 – Пациент П., 61 г., проявления бронхиальной обструкции, в анамнезе постоянный прием амиодарона в дозе 200 мг/сутки (5805/A19)

Пациенту с жалобами на усиливающуюся одышку, кашель, без контроля РГ грудной клетки в течение 8 лет выполнена КТ. При анализе полученных данных выявлялись признаки выраженной двусторонней мозаичности легочного рисунка, усиливающейся при проведении функциональной пробы «на выдохе», с формированием множественных или единичных «воздушных ловушек», что соответствовало проявлениям бронхиальной обструкции. По результатам ФВД: выявлены умеренные обструктивные нарушения за счет периферических отделов, выраженный бронхоспазм. Таким образом, по причине неверной интерпретации участков мозаичной пневматизации, как зон «матового стекла», у пациента был заподозрен интерстициальный процесс в легких.

У 1 (5,0%) пациентки дифференциальная диагностика АИЛТ проводилась в раннем послеоперационном периоде (рисунок 54).



На фотографии пациентки видна серо-синяя пигментация периоральной области лица (кожный синдром «blue-grey») (а); при КТ грудной клетки от 09.2017г в мягкотканном и легочном электронных окнах в нижней доле выявляется тотальная консолидация легочной ткани (б, в, г) с регрессом изменений в динамике 12.2017г (д, е)

Рисунок 54 – Пациентка А., 67 л., амиодарон-индуцированный тиреоидит, пигментация кожи; послеоперационные (аспирационные) изменения в легких (70311/A12)

Пациентке проведено оперативное лечение по поводу пластики дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения. Ранний послеоперационный период протекал крайне тяжело. С 4-х суток послеоперационного периода сохранялся пароксизм тахисистолической фибрилляции предсердий, выполнялись кардиоверсии без длительного эффекта. Длительное насыщение амиодароном в/в без восстановления синусового ритма, без урежения ЧСС. В анамнезе также имел место прием амиодарона в течение 4 лет (200 мг/день), который был отменен незадолго до госпитализации по поводу амиодарон-индуцированного тиреоидита, пигментации кожи. Несмотря на поражение других органов и систем, повторную экспозицию амиодарона и нарастающую дыхательную недостаточность, изменения в легочной ткани по данным КТ (одностороннее поражение, тотальная консолидация легочной ткани нижней доли правого легкого с обтурацией просветов бронхов) более характерны для послеоперационных изменений (воспалительные, аспирационные), что позволяет исключить текущий эпизод «амиодаронового» легкого.

Таким образом, дифференциальная диагностика АИЛТ с другими группами ИЗЛ и заболеваниями легких другой этиологии крайне важна для тактики ведения пациента и прогноза выявленного заболевания.

Визуализация нетипичных лучевых симптомов по данным КТ («дерево в почках», односторонний характер изменений, локализация в верхних отделах и т.д.) позволяет при трактовке полученных КТ-данных заподозрить наличие альтернативной патологии легких, несмотря на прием амиодарона в анамнезе. Использование динамического КТ-наблюдения (ретресс изменений, нарастание при продолжении терапии или отмене препарата) и использование других методов лучевой диагностики (КТ-АГ, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ) позволило дифференцировать АИЛТ с альтернативными заболеваниями легких и избежать применения инвазивных методик (гистологическая верификация).

**ГЛАВА 7 ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ И ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ  
АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ**

Одной из задач нашего исследования являлся поиск предикторов, значимо влияющих на исход и течение АИЛТ. Для оценки вероятности неблагоприятного течения АИЛТ в целом, а также формирования фиброзных изменений в легких в частности, была использована модель бинарной логистической регрессии.

Для оценки вероятности неблагоприятного течения заболевания на основании показателей анамнеза и первичного КТ-исследования были использованы данные 69 пациентов. Из них 13 (20,0%) имели благоприятное течение заболевания и 55 (80,0%) – неблагоприятное.

В результате пошагового регрессионного анализа с включением показателей была отобрана значимая модель ( $p<0,0001$ ), которая обладала наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (таблица 41).

Таблица 41 – Матрица правильной классификации полученной модели (порог отсечения = 0,5)

		Предсказанные		Процент корректных	
Наблюдаемые		Неблагоприятное течение			
		0	1		
Неблагоприятное течение	0	7	6	53,8	
	1	5	50	90,9	
Общий процент				83,8	

Таким образом, полученная модель имеет высокую чувствительность – 91%, умеренную специфичность – 54% и точность – 84%.

Далее, после проведения анализа, было получено уравнение регрессии, в которое вошли следующие показатели: длительность от появления симптомов до диагноза (год, ДС), отсутствие эпизода антибактериальной терапии в этот период

(АБ), значительное снижение ДСЛ (ДСЛ), выявленные при первичной КТ деформация бронхов (ДБ-КТ1), и КТ-паттерн возможной формы НСИП (НСИП) (таблица 42).

Таблица 42 – Данные переменных в полученной модели

Показатели	Коэффициент B	Стд. ошибка	Вальд	p	Отношение шансов	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
ДС	1,80	0,83	4,74	0,029	6,05	1,20	30,62
АБ	-1,88	0,93	4,09	0,043	0,15	0,02	0,94
НСИП	2,80	1,39	4,05	0,044	16,38	1,08	249,07
ДБ - КТ1	2,18	0,97	5,08	0,024	8,88	1,33	59,38
ДЛС	2,37	1,23	3,70	0,054	10,73	0,96	120,53
Константа	-1,25	0,94	1,76	0,185	0,29		

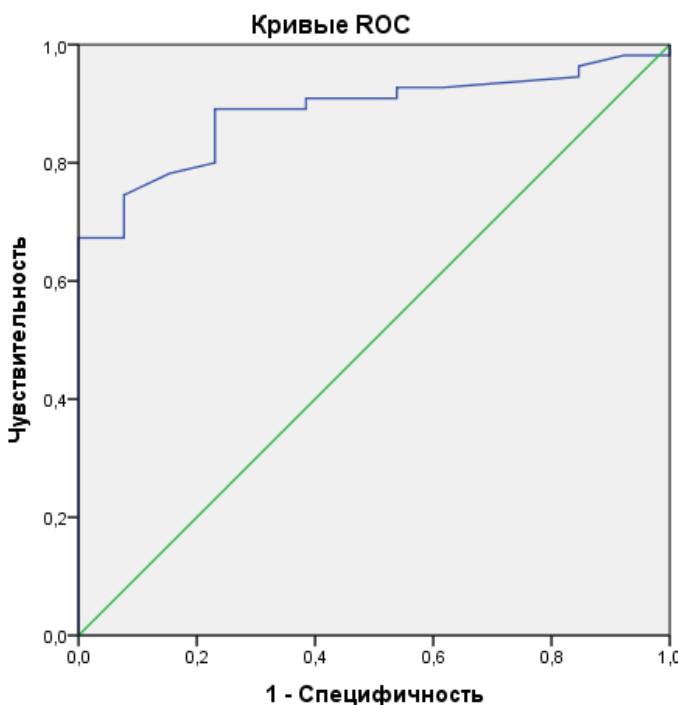
Как видно из таблицы, например, деформация бронхов, обнаруженная при первичной КТ, значимо связана ( $p=0,024$ ) с неблагоприятным течением, а пациенты, имеющие деформацию бронхов, имеют риск попасть в группу с неблагоприятным течением в 8,8 раз больше, чем пациенты без деформации бронхов, после учета других предикторов.

Таким образом, была получена формула для оценки вероятности неблагоприятного исхода (ВНИ):

$$ВНИ = \frac{1}{\left(1 + 2,72^{(-1,25 + 1,8 \times DC - 1,88 \times AB + 2,37 \times DLC + 2,18 \times DB - KT1 + 2,8 \times NSIP)}\right)}$$

(3).

Прогностическую оценку полученной моделей логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа (рисунок 55).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 55 – ROC-кривая для модели неблагоприятного течения заболевания

Площадь под ROC-кривой для модели неблагоприятного течения заболевания составила 0,89 (0,81-0,97). Таким образом, качество распознавания модели, определяемое по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,8 до 0,9 считается «очень хорошим».

Также анализ ROC-кривой позволяет повысить специфичность существующей модели, выбрав другую точку отсечения (по сравнению с точкой отсечения=0,5 по умолчанию). В частности, при выборе точки отсечения=0,82 модель будет иметь чувствительность 78,2%, а специфичность 84,6%.

Для оценки вероятности фиброза у пациента с АИЛТ на основании показателей анамнеза и показателей контрольного КТ-исследования были использованы данные 68 пациентов, имеющих полные данные. Из них 27 (39,7%) не имели фиброза, 41 (60,3%) – с фиброзом. В результате пошагового регрессионного анализа с включением показателей была отобрана значимая модель ( $p<0,0001$ ), которая обладала наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (таблица 43).

Таблица 43 – Матрица правильной классификации полученной модели (порог отсечения =0,5)

Наблюдаемые:		Предсказанные:		
		Фиброз		Процент корректных
		0	1	
Фиброз	0	19	8	70,4
	1	6	35	85,4
Общий процент				79,4

Таким образом, полученная модель имеет высокую чувствительность – 85,4%, умеренные специфичность – 70,4% и точность – 79,4%.

Далее, после проведения анализа, было получено уравнение регрессии, в которое вошли следующие показатели: длительность терапии амиодароном (ДТ), период между первичным и контрольным КТ 3-6 месяцев (КТ2 3-6), и данные при контрольном КТ-исследовании: увеличение лимфатических узлов (ЛУ КТ2), утолщение плевры (УП КТ2), деформация интерстиция (ИН КТ2), бронхоэктазы (БР КТ2), интерстициальная инфильтрация (ИИ КТ2), альвеолярная инфильтрация (АИ КТ2) (таблица 44).

Таблица 44 – Данные переменных в полученной модели

Показатель	Коэффициент В	Стд. Ошибка	Статистика Вальд	р	Отношение шансов	95% Дов. интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
ДТ	0,31	0,15	4,45	0,035	1,36	1,02	1,82
КТ2 3-6	1,85	0,88	4,44	0,035	6,36	1,14	35,62
ЛУ КТ2	2,83	1,25	5,11	0,024	16,96	1,46	197,21
УП КТ2	-1,58	0,89	3,14	0,077	0,21	0,04	1,18
ИН КТ2	2,38	1,10	4,64	0,031	10,77	1,24	93,64
БР КТ2	1,73	0,84	4,26	0,039	5,63	1,09	29,02
ИИ КТ2	2,24	1,00	5,07	0,024	9,39	1,34	66,03
АИ КТ2	-2,14	0,97	4,87	0,027	0,12	0,02	0,79
Константа	-3,78	1,37	7,63	0,006	0,02		

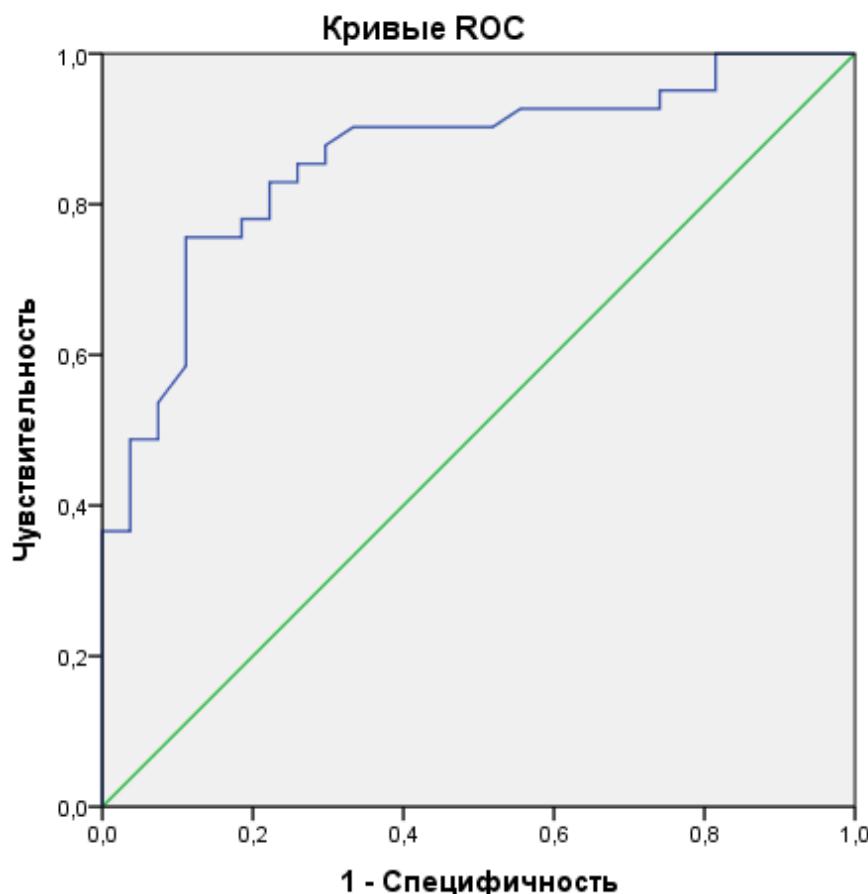
Как видно из таблицы 44, например, бронхэкстазы, обнаруженные на КТ2, значимо связаны ( $p=0,039$ ) с фиброзом, а пациенты, имеющие деформацию бронхэкстазы, рискуют попасть в группу с фиброзом в 5,6 раз больше, чем пациенты без деформации, после учета других предикторов.

Таким образом, была получена формула для оценки вероятности неблагоприятного исхода (ВНИ):

$$\text{ВНИ} = \frac{1}{1 + 2,72^{(-3,78 + 0,31 \times \text{ДТ} + 1,85 \times \text{КТ23-6} + 2,83 \times \text{ЛV} - 1,58 \times \text{УП} + 2,83 \times \text{ИH} + 1,73 \times \text{БР} + 2,24 \times \text{ИИ} - 2,14 \times \text{АИ})}}$$

(4).

Прогностическую оценку полученной моделью логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа (рисунок 56).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 56 – ROC-кривая для модели вероятности формирования фиброзных изменений

Площадь под ROC-кривой для модели неблагоприятного течения заболевания составила 0,86 (0,77-0,95). Таким образом, качество распознавания модели, определяемое по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,8 до 0,9 считается «очень хорошим».

Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности неблагоприятного течения в целом, а также формирования фиброзных изменений в легких, в частности, у пациентов с АИЛТ. После введения данных пациента, полученных при клинико-рентгенологическом наблюдении, и решения уравнения, можно оценить вероятные для него варианты течения заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ввиду редкой встречаемости АИЛТ оценка клинико-лучевых проявлений процесса является достаточно сложной задачей, этим же обусловлено разнообразие и противоречивость данных в различных литературных источниках.

Клинические характеристики пациентов с АИЛТ неспецифичны и любое изменение самочувствия пациента (появление жалоб), принимающего амиодарон, требует тщательного дообследования.

При сборе анамнеза пациентов с АИЛТ важной частью являются сведения о длительности приема препарата, его дозировке и способах введения.

Raymond E., Dusman et al. (1990) в своем исследовании отмечают, что не зафиксировано ни одного случая возникновения АИЛТ спустя 60 месяцев от начала терапии. Напротив, по данным Herre J. et al. (1989), Ушкаловой Е.А. и др. (2016), длительность приема амиодарона является фактором, влияющим на риск возникновения АИЛТ, который возрастает до 90% при длительном (5 лет и более) применении препарата. Это соответствует данным, полученным в нашем исследовании, где мы наблюдали возникновение АИЛТ на фоне длительного приема препарата (в течение 5-10 лет). Кроме того, в нашем исследовании статистически подтверждено, что длительность применения препарата влияет не только на риск возникновения АИЛТ, но и на неблагоприятное течение процесса, в частности, на вероятность формирования фиброзных изменений в легких ( $p=0,035$ ).

Влияние схемы терапии амиодароном на формирование АИЛТ не столь однозначно, как длительность приема препарата. С уверенностью можно утверждать, что схемы приема более высоких насыщающих доз амиодарона, а также внутривенный способ его введения, сопряжены с возникновением острых форм АИЛТ (таких как ДАК, ДАП) и высоким процентом летальности. Это подтверждают наблюдавшие нами 2 случая АИЛТ, протекающие клинически как ОРДС, которые закончились летальным исходом.

Несмотря на литературные данные, низкодозовые схемы приема амиодарона в анамнезе или окончание его использования к моменту обращения пациента не должны склонять врача-рентгенолога в пользу альтернативной патологии легких. В некоторых случаях механизм повреждающего действия амиодарона обусловлен длительным приемом препарата и длительным периодом полувыведения активного метаболита дезэтиламиодарона со значительным кумулятивным эффектом. Эта особенность фармакодинамики также может приводить к прогрессированию АИЛТ, несмотря на прекращение терапии, а рецидив заболевания может произойти через длительное время после прекращения приема препарата, особенно в случае слишком быстрой отмены гормональной терапии (W.J. Martin, E.C. Rosenow, 1988). Это подтверждают данные нашего исследования, в котором при неблагоприятном течении процесса мы наблюдали рецидивирование АИЛТ на фоне снижения дозы/отмены ГКС у 17,1% пациентов, прогрессирование подострого процесса, несмотря на отмену препарата, у 5,7% пациентов.

Одним из важных моментов в анамнезе пациента, на наш взгляд, является длительность периода от момента появления жалоб до постановки диагноза АИЛТ. Так, медианный показатель срока от момента появления жалоб до момента постановки диагноза АИЛТ в группе первично хронических форм составил 11 месяцев (3 недели-4 года), что существенно дольше срока постановки диагноза АИЛТ в группе пациентов с подострой формой заболевания, который составил 6 месяцев (7 дней-2,5 года). Пациенты с более продолжительным периодом от момента появления жалоб имели большую вероятность на неблагоприятный исход или неблагоприятное течение процесса ( $p=0,029$ ), что связано с поздним выявлением и, как следствие, формированием фиброзных изменений в легких.

АИЛТ может протекать в острой, подострой и хронической формах.

По данным литературы, частота возникновения острой амиодарон-индуцированной легочной токсичности в виде ОРДС выше у пациентов после проведения хирургических вмешательств с применением наркоза как фактора

дополнительного оксидативного стресса, часто после пульмонэктомий (Oreueyi Fadahunsi et al. 2014, F. Labombarda et al. 2008).

В нашем исследовании мы наблюдали пациента после пульмонэктомии, которому в раннем послеоперационном периоде проводилась антиаритмическая терапия для купирования фибрилляции предсердий, на фоне чего развилась острая форма АИЛТ. Таким образом, в стационарах с хирургическим профилем риск возникновения острой формы АИЛТ и летальности может быть значительно выше [43, 74, 121].

Клиническая диагностика ОРДС не представляет сложности для клинициста, однако зачастую установить этиологический фактор затруднительно.

Метод традиционной рентгенографии при клинике нарастающей дыхательной недостаточности с целью диагностики и дифференциальной диагностики изменений в легких не применяется. Компьютерная томография является методом выбора для диагностики причин возникновения ОРДС у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, в том числе при АИЛТ, и позволяет дифференцировать вновь возникшее острое повреждение легких от обострения имеющегося интерстициального процесса в легких, такого как ИЛФ, синдром Гудпасчера и других.

Возможные варианты проявлений подострой формы АИЛТ описаны в большом количестве публикаций, которые зачастую противоречат друг другу.

По данным Valle J. et al. (1995), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией является редкой формой манифестации амиодарон-индукционной легочной токсичности. Согласно другим исследованиям, данная форма проявлений АИЛТ встречается в 25% случаев и не является столь редким вариантом манифестации заболевания (R.N. Vasić et al., 2014, Bolognesi M. et al., 2013). Согласно результатам нашего исследования, КТ-паттерн ОП при подострой форме АИЛТ определялся в 37,5% случаев и являлся наиболее часто встречающимся.

Uong, V., et al (2010) описывают случай проявления АИЛТ в виде изолированного плеврального выпота как самостоятельной формы, аналогичный

случай описывают Hawatmeh A., Thawabi M. et al. (2017). Полученные нами данные не позволяют рассматривать плевральный выпот как характерную для АИЛТ изолированную форму заболевания, так как в 31,8% случаев при визуализации жидкости в плевральной полости выявлялась коморбидная патология легких (ТЭЛА, неопластический процесс). Наряду с изолированными плевритами, очаговые и кистозные изменения в легких, отчетливый градиент распределения изменений, повышение плотности инфильтратов в легких не являются часто встречающимися проявлениями АИЛТ по данным нашего исследования. При выявлении перечисленных признаков требуется более тщательная дифференциальная диагностика и, в некоторых случаях, выполнение инвазивных методов диагностики.

При подострой форме АИЛТ компьютерная томография позволяет оценить точное распределение изменений в легких, выявить основные диагностические критерии, такие как инфильтрация, консолидация, «матовое стекло», ателектаз, ранее возникновение фиброза, плевральный выпот, дефекты контрастирования ветвей легочной артерии при выполнении КТ-АГ, тем самым дифференцировать токсические изменения в легких с другими группами заболеваний легких.

По данным нашего исследования статистически достоверными КТ-признаками при подострой форме заболевания являлись: альвеолярная инфильтрация ( $p=0,000$ ), интерстициальная инфильтрация ( $p=0,000$ ), наличие гидроторакса ( $p=0,029$ ), выраженной медиастинальной лимфоаденопатии ( $p=0,002$ ), участков консолидации легочной ткани, характерных для присоединения ТЭЛА мелких ветвей ( $p=0,001$ ), КТ-паттерн ОП ( $p=0,044$ ), КТ-паттерн НСИП и смешанные интерстициальные изменения без явного преобладания КТ-паттерна. Снижение диффузионной способности легких до значительных и резких значений наряду с клинико-рентгенологическими проявлениями являлось характерным признаком лекарственно-индуцированного поражения легких при применении амиодарона ( $p=0,001$ ).

Эти данные позволяют выделить наиболее часто встречающиеся формы АИЛТ, что дает возможность сократить количество ошибочно диагностируемых

по данным КТ воспалительных изменений или интерстициальных изменений другой этиологии, что приводит к поздней выявляемости и несвоевременному назначению грамотной терапии с одной стороны и необоснованной отмене антиаритмического препарата с другой.

При хронической форме АИЛТ условно можно выделить две группы течения процесса по характеру фиброзных изменений в легких. Это разделение может иметь существенное клиническое значение для работы пульмонолога с учетом различной тяжести течения заболевания при этих формах фиброза.

В первой, более многочисленной группе, фиброзные изменения являлись результатом неблагоприятного разрешения подострой формы АИЛТ. Степень протяженности и интенсивности фиброза варьировала, не выявлялось выраженного уменьшения объема легких, резких рестриктивных нарушений по данным ФВД и стойкого снижения ДСЛ при КИВФД, не определялось выраженного нарастания степени фиброза в легочной ткани при динамическом КТ-наблюдении.

В другом случае морфологическим субстратом для хронической формы АИЛТ являлись различные фиброзные формы интерстициальных пневмоний (ОИП, фиброзная НСИП, фиброзная ОП). Эта группа, менее крупная, характеризовалась формированием более выраженных рестриктивных изменений и перфузионных нарушений, уменьшением объема легких, прогрессированием степени фиброза в легких при динамическом наблюдении.

Таким образом, при хронической форме АИЛТ, учитывая разнообразные варианты возможного фиброзирования, при выполнении КТ важным является определение не только прямых КТ-признаков наличия фиброза в легких («сотовое легкое»), но и косвенных признаков фиброзирующей болезни легких (проявления внутридолевого фиброза, признаки компенсаторного уменьшения объема легочной ткани – средостенный и экстраплевральный липоматоз, формирование тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов). Достоверно значимым лучевым признаком формирования фиброзных изменений в легких является наличие стойкой деформации просветов бронхов и бронхиол ( $p=0,024$ ), что может

являться ранним диагностическим признаком фиброзирования в период текущего альвеолита.

Статистически связаны с подгруппой пациентов с фиброзом в легочной ткани лучевые признаки альвеолярной инфильтрации ( $p=0,027$ ), интерстициальной инфильтрации ( $p=0,024$ ) и медиастинальной лимфоаденопатии ( $p=0,024$ ), визуализируемые при первом контрольном исследовании, что объясняется преобладающим количеством хронических форм, возникших в результате перехода из подострой формы, чем первично хронических форм, характеризующихся наличием фиброзных изменений при выполнении первичного КТ-исследования. Таким образом, для АИЛТ менее характерны первично фиброзирующие формы процесса, в случае выявления которых требуется более тщательная дифференциальная диагностика, в первую очередь с идиопатическим легочным фиброзом и другими интерстициальными процессами.

Существующая современная классификация ИЗЛ имеет тенденцию к объединению рентгенологических проявлений и морфологических процессов в легких. Однако проведенное нами исследование демонстрирует сложность, а зачастую невозможность, отнесения выявленных лучевых симптомов в одну из выделенных форм интерстициальных пневмоний. На наш взгляд, полиморфность рентгенологических изменений в легочной ткани при АИЛТ согласуется с возможными структурными изменениями в легких при токсическом повреждении и может свидетельствовать об одновременном наличии различных фаз одного процесса. Изменение КТ-паттерна с течением времени, как в продемонстрированных нами клинических случаях, может подтверждать современные объединяющие концепции в вопросах ИЗЛ, которые предполагают, что мы имеем дело не с отдельными нозологическими формами интерстициальных пневмоний, а с различными стадиями одного и того же заболевания - прогрессирующей фиброзирующей болезни легких (М.М. Илькович 2018, Cottin V. et al. 2019).

Таким образом, в ряде случаев у врача-рентгенолога могут возникнуть затруднения в формировании лучевого диагноза. На наш взгляд, существует

необходимость указания в рентгенологическом заключении на возможную связь приема препарата (при наличии такового) и выявленных изменений в легких, не ограничиваясь лучевой семиотикой и предположением формы интерстициального процесса. Наиболее важной задачей для рентгенолога является не только диагностика АИЛТ, но и выявление КТ-паттернов клинико-лучевого течения процесса, отражающих остроту заболевания (обострение? манифестация? фиброз?), скорость прогрессирования или регресса для выбора адекватной терапии для назначения кортикостероидной и антифибротической терапии.

Механизм пневмотоксического эффекта амиодарона изучается долгое время, однако и на данный момент не существует единственной теории, объясняющей весь полиморфизм возможных изменений в легких. Моррофункциональные изменения в легких, обусловленные приемом амиодарона, характеризуются поражением паренхимы легкого (вследствие прямого токсического действия на альвеолоциты), бронхиального дерева (вследствие опосредованного продуктивного воспаления, фиброзного ремоделирования бронхиол и более крупных бронхов), а также повреждением капиллярного русла в виде диффузных и локальных нарушений микроциркуляции. Однако различные формы изменений в легких, широкий диапазон времени манифестации симптомов от начала терапии, различные дозы препарата, на фоне которого мы наблюдали манифестацию изменений в легких, могут свидетельствовать о том, что в формировании пневмотоксического эффекта присутствует также механизм иммуноопосредованной гиперсенситивности (Black J.E. et al., 2009). Кроме этого, на фоне гипоксемии увеличивается секреция факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижается образование NO и увеличивается риск тромбообразования, что способствует развитию «thrombosis in situ» (Леонова Е.И. и др., 2017, Амосов В.И. и др., 2009).

Это подтверждают данные радионуклидных исследований в нашей работе, по результатам которых возникновение острого повреждения легких при воздействии амиодарона сопряжено с диффузными перфузионными нарушениями легких ( $p=0,013$ ), чаще в выраженной степени, имеющими необратимый характер

при динамическом исследовании ( $p=0,039$ ). Количество выявленных случаев ТЭЛА мелких ветвей при первичном исследовании (43,6%) значительно преобладало над выявленными случаями ТЭЛА мелких ветвей в динамике, что может свидетельствовать о том, что субстратом участков аперфузии в легких являлись «*thrombosis in situ*», являющиеся звеном в патогенезе токсического повреждения легочной ткани, а не коморбидной патологией в целом. Отсутствие корреляции между распространностью и степенью выраженности проявлений альвеолита в легких по данным КТ и степенью диффузных нарушений микроциркуляции по данным ОФЭКТ не позволяет объяснить сосудистые нарушения наличием инфильтративных изменений в легких и, как следствие, наличием только лишь острого воспаления. Таким образом, полученные данные подтверждают теорию раннего вовлечения сосудистого звена в патологический процесс, непосредственного токсического действия на эндотелий легочных капилляров и влияния иммунных комплексов на проницаемость сосудистой стенки (Kachel D.L. et al., 2009).

В нашем исследовании у 32 (35,5%) пациентов выявлялось повышение плотности щитовидной железы при первичном выполнении компьютерной томографии или наблюдалось повышение её плотности в динамике. Целью нашего исследования не являлось выявление амиодарон-индуцированного поражения щитовидной железы с помощью анализа её плотностных показателей. Это частично обусловлено ретроспективным характером нашего исследования, которое не может удовлетворить единству параметров сканирования для исключения значимых погрешностей измерения плотности и быть использовано. В литературном обзоре приведены данные немногочисленных публикаций о диагностической значимости КТ при амиодарон-индуцированном поражении щитовидной железы, корреляции количества йода и показателях плотности в единицах Хаунсфилда, однако на настоящий момент единого мнения не существует и данное направление перспективно для дальнейших исследований. Мы предлагаем включить в алгоритм описания КТ-исследования измерение плотности щитовидной железы, вошедшей в зону сканирования, и, в случае её

повышения, обращать внимание клинициста для исключения её амиодарон-индуцированного поражения.

В литературных источниках встречаются разрозненные данные по характеру течения АИЛТ. Vasic N. et al. (2014) приводит данные, что необратимый фиброз легких развивается примерно у 30% пациентов, причем отмечается корреляция между более ранним выявлением и началом кортикоидной терапии и регрессом проявлений в легких. По данным других авторов, цифры развития прогрессирующего фиброза легких составляют лишь 5-7% (Morera J. et al. 1983, Мазур Н.А. 2012). Есть также мнение, что чем тяжелее и острее начало заболевания, тем медленнее элиминируется амиодарон и тем длительнее должен быть прием ГКС, а острые АИЛТ может привести к худшим результатам, включая фиброз легких и/или смерть, особенно в случаях, осложненных ОРДС (Wolkove N. et al. 2009, Yamada Y. et al. 2007). По данным Gefter W.B. et al. (1983), клинико-рентгенологические проявления АИЛТ полностью обратимы в среднем спустя 3 месяца от начала терапии ГКС.

В нашем исследовании неблагоприятное течение АИЛТ выявлено в 77,8% случаев. К нему отнесены пациенты с рецидивированием, прогрессированием процесса, осложненным течением за счет присоединения коморбидной патологии, в том числе ТЭЛА, а также пациенты с формированием фиброзных изменений в легких.

При проведении статистической обработки данных с использованием расчета точного критерия Фишера подгруппы пациентов с фиброзными изменениями легких и без них были однородны по таким параметрам, как возраст ( $p=0,28$ ), пол ( $p=0,49$ ), схема терапии ( $p=0,34$ ). Достоверно чаще формирование фиброзных изменений определялось у пациентов с длительным периодом терапии амиодарона ( $p=0,035$ ), а также у пациентов с антибактериальным лечением на догоспитальном этапе ( $p=0,043$ ), что значимо отдалено срок постановки диагноза. Наиболее неблагоприятными формами фиброзирования являлось формирование возможной формы ОИП ( $p=0,017$ ) и фиброзной формы НСИП ( $p=0,012$ ). Пациенты с КТ-паттерном ОП и без преобладания того или иного паттерна имеют

равные шансы на неблагоприятный исход в виде формирования фиброзных изменений.

Статистически значимо подтверждено, что при динамическом наблюдении у пациентов выявлялась отрицательная динамика в виде формирования фиброзных изменений на первом контрольном КТ ( $p=0,037$ ), которое выполнялось в большинстве случаев в сроки 3-6 месяцев и более, что дает основания считать данный срок выполнения первичного КТ-исследования превышающим необходимый.

При анализе данных КТ в 5 (5,9%) случаях мы наблюдали быструю обратную динамику выявленных изменений через небольшой промежуток времени (1 неделя-1 месяц). Учитывая возможность быстрой динамики процесса, при своевременном выявлении подострых форм АИЛТ и начале терапии течение АИЛТ может иметь более благоприятный прогноз. В этом случае динамику необходимо отследить в сроки 1-3 месяца, срок выполнения КТ в более длительный промежуток времени может вести к таким неблагоприятным последствиям, как формирование фиброзных изменений с одной стороны и неоправданная пролонгация глюкокортикоидной терапии с другой.

Рекомендованные сроки контрольных исследований актуальны для пациентов при отсутствии клинического ухудшения на фоне лечения и стабильном течении процесса, в любых других случаях для исключения прогрессии, присоединения осложнений и коморбидной патологии необходимо выполнение внеочередного уточняющего КТ-исследования.

При проведении статистического анализа отмечена достоверная связь рецидивирования процесса с подострой формой заболевания ( $p=0,001$ ), что может быть объяснено длительным кумулятивным действием препарата и возникновением рецидивов в период, близкий ко времени приема препарата. Для рецидивирования процесса характерны лучевые признаки схожие с КТ-признаками при манифестации процесса (участки «матового стекла» ( $p=0,039$ ), наличие альвеолярной ( $p=0,001$ ) или интерстициальной ( $p=0,001$ ) инфильтрации), а выявление не типичных для АИЛТ признаков («дерево в почках», сегментарная

и долевая инфильтрация, односторонний процесс и др.) свидетельствует о присоединении коморбидной патологии.

При проведении статистического анализа достоверно подтверждено, что частое присоединение ТЭЛА (40,0%) у больных с неблагоприятным течением АИЛТ ухудшало клиническое состояние пациента (боль в грудной клетке ( $p=0,001$ , одышка  $p=0,012$ ) и течение АИЛТ. Клинически хорошо известные симптомы ТЭЛА плохо дифференцировались у пациентов с легочными симптомами АИЛТ, что требовало тщательного клинического подхода в оценке состояния пациентов. Достоверно чаще ТЭЛА встречалась у пациентов с паттерном НСИП ( $p=0,027$ ), однако, проведение ВРКТ и КТ-АГ плохо выявляли характерные для ТЭЛА изменения, что требовало выполнения ОФЭКТ.

В проблеме диагностики и дифференциальной диагностики коморбидных процессов важным, на наш взгляд, является соблюдение клинических рекомендаций по алгоритму мониторинга пациентов, получающих амиодарон, который включает первичное обследование пациента с выполнением РГ грудной клетки для выявления уже существующей, но не диагностированной коморбидной патологии (опухоли, саркоидоз, ХОБЛ, профессиональные заболевания). Также для выявления коморбидной патологии и коррекции терапии необходимо полное клинико-лучевое исследование пациентов с применением уточняющих методов исследования (ОФЭКТ, ПЭТ-КТ) и своевременное выполнение контрольных КТ-исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате многокомпонентного механизма токсического повреждения легких, вызванного амиодароном, его клинические формы и лучевая симптоматика очень разнообразны, сложны для интерпретации и требуют мультидисциплинарного подхода (консилиума кардиолога, пульмонолога, рентгенолога) и расширенных знаний о возможных формах и вариантах течения АИЛТ.

Прогноз при АИЛТ зависит от сроков установления диагноза и быстроты устранения этиологического фактора. Своевременная диагностика и адекватная терапия могут привести к полному или частичному (сохраняются перфузионные нарушения и снижение диффузионной способности легких) выздоровлению.

Применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) позволяет своевременно проводить диагностику и динамическое наблюдение пациентов с АИЛТ для определения тактики лечения и предотвращения неблагоприятного течения и исхода заболевания.

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм диагностики и алгоритм динамического комплексного рентгенорадиологического наблюдения пациентов с АИЛТ (рисунок 57, рисунок 58).

На наш взгляд, малейшие изменения в самочувствии пациентов, принимающих амиодарон, в том числе усиление одышки и слабости, могут являться показаниями для назначения клиницистами не рентгенографии (согласно существующим рекомендациям по мониторингу таких пациентов), а компьютерной томографии, как высокотехнологичного метода исследования. Несмотря на возрастающую лучевую нагрузку, выполнение компьютерной томографии оправдано, так как традиционное рентгенологическое исследование обуславливает большой процент ошибочной интерпретации изменений в легких в пользу застойных явлений или воспалительной инфильтрации.



На наш взгляд, малейшие изменения в самочувствии пациентов, принимающих амиодарон, в том числе усиление одышки и слабости, могут являться показаниями для назначения клиницистами не рентгенографии (согласно существующим рекомендациям по мониторингу таких пациентов), а компьютерной томографии, как высокоинформативного метода исследования. Несмотря на возрастающую лучевую нагрузку, выполнение компьютерной томографии оправдано, так как традиционное рентгенологическое исследование обуславливает большой процент ошибочной интерпретации изменений в легких в пользу застойных явлений или воспалительной инфильтрации.

Анализ данных с помощью модели бинарной логистической регрессии позволил получить формулы, с помощью которых возможно вычисление шансов неблагоприятного течения процесса у пациента при первичном КТ исследовании и вычисление шансов формирования фиброза в легких на основании выявленных предикторов при контрольном КТ–исследовании.

Перспективным направлением с учетом современных тенденций в исследуемой проблеме пневмотоксичности амиодарона может являться рассмотрение вопроса о включении в протокол наблюдения пациентов, принимающих амиодарон, низкодозовой компьютерной томографии. Кроме того, основываясь на немногочисленных данных мировой литературы, перспективным направлением является параллельное изучение амиодарон-индуцированного токсического поражения щитовидной железы при выполнении КТ грудной клетки, с оценкой ее плотностных показателей, структуры и размеров.

## ВЫВОДЫ

1. Острые/подострые формы АИЛТ характеризуются смешанными лучевыми проявлениями ДАП / ОП, НСИП, выраженными двусторонними перфузионными нарушениями при ОФЭКТ с возможностью их частичного регресса, значительным снижением диффузионной способности легких при КИФВД.

2. Возможно выделение двух типов лучевых проявлений хронической формы АИЛТ: с благоприятным (непротяженные фиброзные изменения без отчетливых КТ-признаков компенсаторного уменьшения объема легких) и неблагоприятным (КТ-паттерны ОИП, фиброзной НСИП, фиброзной ОП) типами фиброзных изменений в легких, характеризующихся статистически достоверной различной тяжестью клинического течения процесса и степенью перфузионно-диффузионных нарушений на ОФЭКТ и КИФВД.

3. Применение современных лучевых методов диагностики при динамическом наблюдении пациентов с АИЛТ позволяет на ранних этапах выявлять признаки неблагоприятного течения процесса; рецидивирование, прогрессирование острого/подострого и хронического процесса, присоединение сосудистых и других коморбидных заболеваний, что влияет на тактику ведения пациентов и снижает риск развития неблагоприятного исхода.

4. Коморбидные процессы при АИЛТ характеризуются наличием атипичных КТ-паттернов, требуют выполнения уточняющих методик (ОФЭКТ, КТ-АГ, ПЭТ-КТ) и динамического контроля. Не типичные КТ-признаки процесса требуют тщательной дифференциальной диагностики для исключения альтернативной патологии, вплоть до гистологической верификации при возможности её выполнения.

5. Статистически значимыми предикторами неблагоприятного течения АИЛТ являются: длительный период от выявления первых клинико-лучевых проявлений до постановки диагноза ( $p=0,029$ ) с проведением антибактериальной терапии ( $p=0,043$ ) в этот период, значительное снижение диффузионной

способности легких при первичном КИФВД ( $p=0,054$ ), выявление при первичном КТ-исследовании КТ-паттерна НСИП ( $p=0,044$ ), признаков фиброзной деформации бронхов и бронхиол ( $p=0,024$ ).

Статистически значимыми предикторами развития фиброзных изменений в легких при АИЛТ являются: длительный прием амиодарона ( $p=0,035$ ), отсутствие положительной динамики при КТ-исследовании, выполненном через 3 месяца ( $0,035$ ) (КТ-признаки медиастинальной лимфоаденопатии ( $p=0,024$ ), утолщения плевры ( $p=0,077$ ), интерстициальной ( $p=0,024$ ) и альвеолярной ( $p=0,027$ ) инфильтрации). Превышение сроков контрольного КТ-исследования ведет к риску пропуска неблагоприятного варианта течения заболевания.

6. Разработанный алгоритм рентгенорадиологического мониторинга пациентов с АИЛТ позволяет своевременно выявить неблагоприятные признаки течения заболевания и коморбидные состояния, требующие изменения лечебной тактики.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для правильной интерпретации данных лучевых исследований необходимо учитывать анамнез и клиническое состояние пациента (мультидисциплинарный подход – кардиолог, пульмонолог, рентгенолог).
2. При выявлении нетипичных КТ-признаков клинико-рентгенологический диагноз АИЛТ или альтернативного интерстициального заболевания легких должен быть подтвержден гистологически.
3. В случае клинического ухудшения и выявления КТ-признаков, свидетельствующих о наличии коморбидной патологии, обследование пациента должно быть дополнено выполнением КТ-АГ (для визуализации дефектов контрастирования ветвей легочной артерии, оценки характера контрастирования фокусов уплотнения легочной ткани, визуализации лимфатических узлов), ОФЭКТ (для оценки перфузионных нарушений в легких, диагностики ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии), ПЭТ-КТ (для выявления различных неопластических процессов).
4. После оценки степени активности процесса по данным первичной КТ в случае острой/подострой формы АИЛТ после отмены приема амиодарона и назначения глюкокортикоидной терапии первое контрольное исследование должно быть проведено не позднее трех месяцев от начала терапии. Последующие исследования при стабильном клиническом течении процесса должны выполняться каждые 3-6 месяцев, в том числе в период снижения/отмены глюкокортикоидной терапии с учетом возможного рецидивирования АИЛТ.

После оценки степени активности процесса по данным первичной КТ в случае хронической формы АИЛТ после отмены амиодарона и стабильном течении процесса рекомендован КТ-контроль каждые 3-6 месяцев. Если отмена амиодарона не возможна, контроль состояния легких по данным КТ должен проводиться раз в 1-3 месяца (не позднее 3 месяцев).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИЛТ – амиодарон-индуцированная легочная токсичность  
БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость  
ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография  
ГКС – глюкокортикоиды  
ГП – гиперсенситивный пневмонит  
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
ДСЛ – диффузионная способность легких  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
ИП – интерстициальная пневмония  
КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания  
КТ – компьютерная томография  
КТ-АГ – компьютерно-томографическая ангиография  
НПР – нежелательная побочная реакция  
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
ОИП – обычная интерстициальная пневмония  
ОП – организующаяся пневмония  
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром  
ОСИП – острая интерстициальная пневмония  
ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография  
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография  
РГ – рентгенография  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФБС – фибробронхоскопия  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосов В.И. Совмещенные технологии в диагностике сосудистой патологии / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая, О.В. Лукина, А.А. Сперанская // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2009. – №3. – С. 26-27.
2. Анаев Э.Х. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2012. – №4. – С. 106-115.
3. Васильцева О.Я. Тромбы в правых отделах сердца у пациентов с легочной эмболией и фибрилляцией предсердий / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров, Р.С. Карпов // Вестник аритмологии. – 2018. - № 92. – С. 16-20.
4. Зайков С.В. Лекарственно-индуцированные аллергические и токсические поражения органов дыхания / С.В. Зайков // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – №3. – С. 11-20
5. Илькович М. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович // Современная медицина: рецензируемый научно-практический журнал. – №3(3). – 2016. – С. 68-70
6. Илькович М.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович // Современная медицина: научно-практический рецензируемый журнал. – 2016. – №3(3). – С. 77-79.
7. Илькович М.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова // Кардиология. Терапия. – 2018. – №4 (148). – С. 14-17.
8. Илькович М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М. М. Илькович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с.
9. Илькович М.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович //

Доктор.Ру: научно-практический медицинский рецензируемый журнал. – 2013. – №8(86). – С. 41–45.

10. Кузнеченко А. А. Значение КТ-ангиографии в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Кузнеченко, В. П. Тюрин, В.М. Китаев, Р.М. Линчак // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. - №1. – С. 104-107.

11. Леонова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при интерстициальных заболеваниях легких / Е.И. Леонова // Практическая пульмонология. – 2017. – №3. – С. 66-72.

12. Мазур Н.А. Практическая кардиология / Н.А. Мазур. – (3-е доп. изд.). – М.: Медпрактика-М, 2012. – 678 с.

13. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: Десятый пересмотр. – Женева: ВОЗ; М.: Медицина, 1995. – Т. 1-3.

14. Орлова Г.П. Экзогенный токсический альвеолит // Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019 – Гл. 3,3. – С. 140-162.

15. Петров Д.В. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза / Д.В. Петров, С.Н. Авдеев, О.В. Гаус, И.Э. Степанян, И.Е. Тюрин, А.Л. Черняев, Е.И. Шмелев // Вестник рентгенологии и радиологии. 2018; 99 (4): 216–26. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226

16. Путов Н.В. Фиброзирующие альвеолиты / Н.В. Путов, М.М. Илькович. – Л.: Медицина: Ленингр. отд-ние, 1986. – 164 с.

17. Ушkalova Е.А. Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Богана-Вильямса / Е.А. Ушkalova, С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина, А.П. Переверзев, Н.А. Чухарева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №12(5). – С. 603-609.

18. Хубиева М.Ю. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное

средство»: методические рекомендации / М.Ю. Хубиева, Е.Н. Юргель, В.К. Лепахин, Е.А. Ушkalова, А.В. Астахова, А.М. Власов. – М., 2008. — 6 с.

19. Шмелев Е.И. Лучевая диагностика ИЗЛ / Е.И. Шмелев // Вестник рентгенологии. – 2002. – №2. – С. 23-34. 43

20. Шубик Ю.В. Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий. // РМЖ. – 2008. – сен. №21. – С. 1385.

21. Adams P.C. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy / P.C. Adams, D.W. Holt, G.C. Storey, A.R. Morley, J. Callaghan, R.W. Campbell // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 1064–1075.

22. Akoun G.M. Bronchoalveolar lavage cell data in amiodarone-associated pneumonitis. Evaluation in 22 patients / G.M. Akoun, J.L. Cadranel, G. Blanchette, B.J. Milleron, C.M. Mayaud, G. Blanchette, B.J. Milleron, C.M. Mayaud // Chest. – 1991. – Vol. 99, No. 5. – P. 1177-1182.

23. Al-Shammari B. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity / B. Al-Shammari, M. Khalifa, S. A. Bakheet, M. Yasser. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-10. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6265853>.

24. Anane C. Monitoring amiodarone therapy in cardiac arrhythmias in the intensive care unit of a teaching hospital in Ghana / C. Anane, L. Owusu, J. Attakorah // The Internet Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 10, No.1. – P. 1-7.

25. Beasley M. B. Pathologist's Approach to Acute Lung Injury / M. B. Beasley // Archives of pathology and laboratory medicine. 2010. – Vol. 134. – P. 719-727.

26. Black J.E. Mechanisms of amiodarone and desethylamiodarone cytotoxicity in human lung cells: Thesis (Master, Pharmacology and Toxicology) / J.E. Black. – ON, CA: Queen's University at Kingston, 2009. – P. 12-24.

27. Bogazzi F. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. In: Matfin G (ed.) Endocrine and Metabolic Emergencies / F. Bogazzi, L. Tomisti, L. Bartalena, E. Martino // Endocrine Press. – 2014. – P. 127–135.
28. Bolognesi M. Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patient following percutaneous transluminal coronary angioplasty / M. Bolognesi, D. Bolognesi // Case Reports in Clinical Medicine. – 2013. – Vol.2, No. 9. – P. 521-524.
29. Bouomrani S. Complex and Severe Amiodarone-Induced Pleuro-Pulmonary Toxicity / S. Bouomrani, S. Dabboussi, N. Regaieg, N. Begacem, M. Béji // LOJPCR. – 2018. – Vol. 1. – P. 15-19. – Available at DOI: 10.32474/LOJPCR.2018.01.000106.
30. Burgess C. Monitoring the use of amiodarone: compliance with guidelines / C. Burgess, A. Blaikie, T. Ingham, G. Robinson, S. Narasimhan // Internal medicine journal. – 2006. – Vol.36. – P. 289–293. – Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01068.x>.
31. Buzeid A. Adherence to guidelines for amiodarone monitoring at Benghazi cardiac center, Benghazi, Libya / A. Buzeid, H.A. Elamami // International Journal of Medical and Health Research. – 2016. – Vol. 2. – P. 32-35.
32. Camus P. Drug-induced respiratory disease in patients with haematological diseases / P. Camus, U. Costabel // Semin Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 26. – P. 458–481.
33. Camus P. Pneumotox®: [website], 1997. – Available at: <http://www.pneumotox.com>.
34. Chung W.H. Induction of c-jun and TGF- $\beta$ 1 in Fischer rats during amiodarone-induced pulmonary fibrosis / W.H. Chung, Bennett B. M., Racz W. J., Brien J. F. and Massey T. E. // American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2001. – Vol. 281, No. 5. – P. 1180–1188.
35. Cleverley J.R. Druginduced lung disease: high-resolution CT and histological findings / J.R. Cleverley, N.J. Screaton, M.P. Hiorns, J.D. Flint, N.L. Muller // Clin Radiol. – 2002. - Vol.57. - P. 292–299.

36. Costabel U. Bronchoalveolar lavage in drug induced lung disease / U. Costabel, E. Uzaslan, J. Guzman // Clin Chest Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 25–35.
37. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns / V. Cottin, L. Wollin, A. Fischer [et al]. // Eur Respir Rev. – 2019. – Vol. 28, No. 151: 180100. – P. 1-9. – Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>.
38. Coudert B. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature / B. Coudert, F. Bailly, J.N. Lombard, F. Andre, P. Camus // Chest. – 1992. – Vol. 102, No. 4. – P. 1005-1012.
39. Coultas D. The epidemiology of interstitial lung diseases / D. Coultas, R. Zumwalt, W. Black [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 967–972.
40. Demedts M. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / M. Demedts, U. Costabel // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277-304.
41. Domingo C. Lavado broncoalveolar en Medicina intensiva / C. Domingo, J. Roig, P. Klamburg [et al.] // Medicina Intensiva. – 1988. – Vol. 12. – P. 159–166.
42. Donaldson I. Acute amiodarone – induced lung toxicity / I. Donaldson, M. Grant, J. Naysmith, J. Thomas // Intensive Care Medicine. – 1998. – Vol. 24. – P. 626–630.
43. Donaldson L. Amiodarone pulmonary toxicity. Amiodarone should be used with caution in patients in intensive care / L. Donaldson, I.S. Grant, M.R. Naysmith, J.S. Thomas // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 1832.
44. Dormann H. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation / H. Dormann, U. Muth-Selbach, S. Krebs [et al.] // Drug Safety. – 2000. – Vol. 22, No. 2. – P. 161–168.
45. Dubini A. ERS Postgraduate course: PG11 Acute lung injury and ILD: biological and pathological bases / A. Dubini // 2017. – P. 112–115.

46. Dusman R.E. Clinical Features of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity / R.E. Dusman, S.S. Marshall, M.M. William, S.K. Lawrence, P.Z. Douglas, S. F. Naomi, J. H. James // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P.51-59.
47. Endo M. Imaging of gefitinibrelated interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group / M. Endo [et al.] // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 52, No. 2. – P. 148–159.
48. Ernawati D.K. Amiodarone-induced pulmonary toxicity / D.K. Ernawati, L. Stafford, J.D. Hughes // Br J Clin Pharmacol. – 2008. – Vol. 66, No. 1. – P. 82–87.
49. Facchini G. Pulmonary masses in a patient with blue-gray cutaneous hyperpigmentation / G. Facchini, S. Forte, P. Podda, F. Piro, S. Carbone // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2008. – Vol. 12. – P. 113-116.
50. Fadahunsi O. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity Following Lung Resection. / O. Fadahunsi, R. Krol // International journal of Biomedical science. – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 217 – 220.
51. Flaherty K.R. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications / K.R. Flaherty, E.L. Thwaite, E.A. Kazerooni [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58, No. 2. – P. 143 – 148.
52. Fragu P. Effects of amiodarone therapy on thyroid iodine content as measured by x-ray fluorescence / P. Fragu, M. Schlumberger, J.M. Davy, M. Slama, A. Berdeaux // J Clin Endocrinol Metab. – 1988. – Vol. 66. – P. 762–769.
53. Gefter W.B. Lung disease caused by Amiodarone, a new antiarrhythmic agent / W.B. Gefter, D.M. Epstein, G.G. Pietra, W.T. Miller // Radiology. – 1983. – Vol.147. – P. 339-344.
54. Goldschlager N. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone / N. Goldschlager, A.E. Epstein, G.V. Naccarelli, B. Olshansky, N. Goldschlager, A.E. Epstein, G.V. Naccarelli, B. Olshansky, B. Singh [et al.] // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4, No. 9. – P. 1250–1259.
55. Goldschlager N. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone / N. Goldschlager, A.E. Epstein, G. Naccarelli, B. Olshansky, B. Singh //

Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology, Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160(12). – P.153-165.

56. Hanaoka M. Drug-Induced Lung Injury / M. Hanaoka, H. Nakamura, K. Aoshiba (Eds.) // Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements. – 1988. – P. 87–90.

57. Hawatmeh A. Amiodarone-induced loculated pleural effusion without pulmonary parenchymal involvement: A case report and literature review / A. Hawatmeh, M. Thawabi, A. Jmeian, H. Shaaban, F.J. Shamoon // J Nat Sci Biol Med. – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 130-142.

58. Herre J. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation / J. Herre, M. Sauve, P. Malone [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1989. – Vol. 13. – P. 442-449.

59. Iida Y. Thyroid CT number and its relationship to iodine concentration / Y. Iida, J. Konishi, T. Harioka, T. Misaki, K. Endo, K. Torizuka // Radiology. – 1983. – Vol. 147. – P. 793–795.

60. Imanishi Y. Measurement of thyroid iodine by CT / Y. Imanishi, N. Ehara, J. Mori, M. Shimokawa, K. Sakuyama, T. Ishikawa, T. Shinagawa, C. Hirose, D. Tsujino // J Comput Assist Tomogr. – 1991. – Vol. 15. – P. 287–290.

61. Jackevicius C.A. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone / C.A. Jackevicius, V. Essebag, M.J. Eisenberg, E. Rahme, J.V. Tu, K. Humphries, H. Behlouli, L. Pilote // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 108, No. 5. – P. 705-710.

62. Janz D. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature / D. Janz, H. O’Neil, E. Ely // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 1470–1474.

63. Jarand J. Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity / J. Jarand, R. Leigh // Canadian Medical Association Journal. – 2007. – Vol. 176. – P. 1411–1413.

64. Jessurun G. A. Amiodarone pulmonary toxicity. Dose and duration of treatment are not the only determinants of toxicity / G. A. Jessurun, H. Crijns // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 619
65. Jessurun G.A. Amiodarone-induced pulmonary toxicity - Predisposing factors, clinical symptoms and treatment / G. A. Jessurun, W. Boersma, H. Crijns // Drug Safety: an international journal of medical toxicology and drug experience. – 1998. – Vol. 18, No. 5. – P. 339-344
66. Kachel D.L. Amiodarone-induced injury of human pulmonary artery endothelial cells: protection by alpha-tocopherol / D.L. Kachel, T.P. Moyer, W.J. Martin // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1990. – Vol. 254, No. 3. – P. 1107-1112.
67. Kähler C.M. Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen / C.M. Kähler, J. Löffler-Ragg // Journal für Pneumologie. – 2015. – Vol. 3, No. 1. – P. 18-23.
68. Kang D. Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome / D. Kang [et al.] // Hum Pathol. – 2009. – Vol. 40, No. 11. – P. 1618–1627.
69. Kang I.S. The diagnostic utility of chest computed tomography scoring for the assessment of amiodarone-induced pulmonary toxicity / I.S. Kang, K.J. Kim, Y. Kim, S.H. Park // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 29, No. 6. – P. 746-753.
70. Kennedy J.I. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations / J.I. Kennedy, J.L. Myers, V.J. Plumb, J.D. Fulmer // Archives of Internal Medicine. – 1987. – Vol. 147, No. 1. – P. 50–55.
71. Kim K.I. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview / K.I. Kim, S.I. Jeong // Radiographics. – 2007. – Vol. 27, No.3. – P. 637-639.
72. Konstantinides S.V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini, H.

Bueno, G.J. Geersing [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 543–603. – Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.

73. Kreider M.E. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease / M.E. Kreider, J. Hansen-Flaschen, N.N. Ahmad [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 83, No. 3. – P. 1140-1144.

74. Labombarda F. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity: an association of risk factors in a child operated by arterial switch operation / F. Labombarda, P. Ou, B. Stos, J. de Blic, E. Villain, D. Sidi // Congenit. Heart. Dis. – 2008. – Vol. 3. – P. 365–367.

75. Lara A. R. Diffuse Alveolar Hemorrhage / A. R. Lara, M.I. Schwarz // Chest. – 2010. – Vol. 137, No. 5. – P. 1164-1171.

76. Larsen B.T. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity / B.T. Larsen, L.T. Vaszar, T.V. Colby, H.D. Tazelaar // Am J Surg Pathol. – 2012. – Vol. 36. –P. 509–516.

77. Lavon O. Adherence to Monitoring Guidelines of Amiodarone Adverse Reactions / O. Lavon, R. Goldman // Health Services Research and Managerial Epidemiology. – 2007. – Vol. 6. – P. 11–14.

78. Liyanage U.A. An unusual manifestation of amiodarone toxicity: lung mass mimicking a lung carcinoma / U.A. Liyanage, T. Rajapakse1, S.C. Somaratne1, P.S. Gunaratne1 // Ceylon Medical Journal. – 2011. – Vol. 56. – P. 74-76.

79. Mahavadi P. Regulation of macroautophagy in amiodarone-induced pulmonary fibrosis / P. Mahavadi, L. Knudsen, S. Venkatesan, I. Henneke // J Pathol Clin Res. – 2015. – Vol. 1, No. 4. – P. 252–263.

80. Makinodan K. Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia / K. Makinodan, T. Itoh, K. Tomoda, S. Tamaki, N. Koyama, M. Yoshikawa, K. Hamada, H. Kimura // Intern Med. – 2008. – Vol.47. – P. 647-50.

81. Mankikiana J. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity / O. Favelled, A. Guillonneau, L. Guilleminault, B. Cormierf // Respir Med. – 2014. – Vol.108, No. 4. – P. 638–646.

82. Martin S. Drug Induced Interstitial Lung Disease / S. Martin, W. Behr, T. Haeckel, B. Märkl, W. Foerg, T. Berghaus // The Open Respiratory Medicine Journal. – 2012. – No. 6. – P. 63-74.
83. Martin W. J. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2) / W. J. Martin, E.C. Rosenow // Chest. – 1988. – Vol. 93, No. 6. – P. 1242–1246.
84. Martys C.R. Adverse reactions to drugs in general practice / C.R. Martys // Br Med J. – 1979. – Vol. 2. – P. 1194-1197
85. McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis / V. McLaughlin // Rheumatology. – 2009. - Vol. 48. – P. 25–31.
86. Meyer K. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease / K. Meyer // Clin Chest Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 637–649.
87. Morera J., Amiodarone and Pulmonary Fibrosis / J. Morera, R. Vida, F. Morell, Z. Ruiz, L. Bernad, J.R. Laporte // Eur J Clin Pharmacol. – 1983. – Vol. 24. – P. 591-593.
88. Muhammad A. Amiodarone-induced pulmonary toxicity (APT): A low dose fatal adverse event / A. Muhammad, I. Shahzad, R. // International Journal of Case Reports and Images. – 2016. – Vol. 7, No. 4. – P. 282–286.
89. Myers J.L. Amiodarone Lung: Pathologic Findings in Clinically Toxic Patients / J.L. Myers, J.I. Kennedy, V.J. Plumb // Hum Pathol. – 1987. – Vol.18. – P. 349-354.
90. Nacca N. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity / N. Nacca, C.M. Bhamidipati, L.S Yuhico1, S. Pinnamaneni, T. Szombathy // Thorac Dis. – 2012. – Vol. 4, Np. 6. – P. 667-670. – Available at DOI: 10.3978 / j. issn.2072-1439.2012.06.08.
91. Naranjo C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Bustos, E.M. Sellers, P. Sandor, I. Ruiz, E. Roberts, E. Janecek, C. Domecq, D. Greenblatt // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.

92. Newsome B.R. Diffuse Alveolar Hemorrhage / B.R. Newsome, J.E. Morales // Southern Medical Journal. – 2011. – Vol. 104, No. 4. – P. 269-274.
93. Nicolescu A.C. Aryl radical involvement in amiodarone-induced pulmonary toxicity: investigation of protection by spin-trappingnitrones / A.C. Nicolescu, J.L. Comeau, B.C. Hill [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2007. - Vol. 220, No.1. – P. 60–71.
94. Novikova L. Metamorphosis of idiopathic interstitial pneumoniae (IIPs) / L. Novikova, M. Ilkovich, J. Ilkovich, A. Speranskaya, I. Dvorakovskaya, D. Dzadzua // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50. – P. 112–120.
95. Okayasu K. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse / K. Okayasu, Y. Takeda, J. Kojima // Intern Med. – 2006. – Vol. 45. – P. 1303-1307.
96. Paech C. The blue child – amiodarone induced blue-gray skin syndrome and pulmonary mass in a child / C. Paech, F. Wagner, P. Suchowerskyj and M. Weidenbach // Clin Case Rep. – 2016. – Vol. 4, No. 3. – P. 276–278.
97. Papiris S.A. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity / S.A. Papiris [et al.] // Drug Saf. – 2010. – Vol. 33, No. 7. – P. 539-558.
98. Raghu G. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H.R. Collard, J.J. Egan [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 788–824.
99. Ranieri V.M. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, A.S. Slutsky // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – P. 2526-2533.
100. Rayner B. Clinical lessons from an elderly man with amiodarone induced interstitial lung disease / B. Rayner // SAMJ. – 2007. – Vol. 97, No. 5. – P. 360-362.
101. Reasor M.J. An Evaluation of Possible Mechanisms Underlying Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity / M.J. Reasor, S. Kacew // Proc Soc Exp Biol Med. – 1996. – Vol. 212. – P. 297-304.

102. Remy-Jardin M. CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value / M. Remy-Jardin, I. Tillie-Leblond, D. Szapiro [et al.] // Eur Radiol. – 2002. – Vol.12. – P. 1971–1978.
103. Rodríguez-García J. L. Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone-induced pulmonary toxicity / J.L. Rodríguez-García, F. Ballesta, E. Prieto, M.A. Villanueva, J. Gallardo // Eur J Intern Med. – 2001. – Vol. 12, No. 4. – P. 372-376.
104. Roy D. For the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation / D. Roy, M. Talajic, P. Dorian, S. Connolly, M. Eisenberg, M. Green, T. Kus, J. Lambert, M. Dubuc, P. Gagné, S. Nattel, B. Thibault // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 342. – P. 913-920.
105. Schwaiblmaier M. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect / M. Schwaiblmaier, T. Berghaus, T. Haeckel, T. Wagner, W. von Scheidt // Clinical Research in Cardiology. – 2010. – Vol. 99, No.11. – P. 693–700.
106. Shamim Z. Case Report Open Access Amiodarone Pulmonary Toxicity: A Case Report and Review of the Literature / Z. Shamim, P. Sarkar // J Pulm Respir Med. – 2016. – Vol.6. – P. 1-3. – Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-105X.1000343>.
107. Siddoway L., Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring / L. Siddoway //American Family Physician. – 2003. – Vol. 68. – P.96. 7
108. Silva C.I. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings / C.I. Silva, A. Churg, N.L. Muller // AJR. – 2007. – Vol. 188, No. 2. – P. 334-344.
109. Siniakowicz R. Diagnosis of Amiodarone Pulmonary Toxicity with High-Resolution Computerized Tomographic Scan / R. Siniakowicz, D. Narula, B. Suster, J. Steinberg // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2001. – Vol. 12, No. 4. – P. 431–436.

110. Smyrk T.C., Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis / T.C. Smyrk, J.R. Goellner, M.D. Brennan, J.A. Carney // Am J Surg Pathol. – 1987. – Vol. 11. – P. 197–204.
111. Spagnolo P. Hypersensitivity Pneumonitis:A Comprehensive Review / P. Spagnolo, G. Rossi, A. Cavazza, M. Bonifazi, I. Paladini, F. Bonella, N. Sverzellati, U. Costabel // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2015. – Vol. 25, No. 4. – P. 237-250.
112. Stelfox H.T. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice / H.T. Stelfox, S. B. Ahmed, J. Fiskio, D.W. Bates // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2004. – Vol.75. – P. 110-122.
113. Suga K. Automated breath-hold perfusion / K. Suga, Y. Kawakami, H. Iwanaga, O. Tokuda, N. Matsunaga // J Roentgenol. – 2007. – Vol. 189. – P. 455-463.
114. Sweidan A.J. Amiodarone-induced pulmonary toxicity – a Frequently Missed Complication / A.J. Sweidan, N.K. Singh, N. Dang [et al.] // Clinical Medicine Insights: Case Reports. – 2016. – Vol. 9. – P. 91–94.
115. Thomeer M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries / M. Thomeer, U. Costabel, G. Rizzato [et al.] // Eur Respir J. – 2001. – Vol. 18. – P. 114–118.
116. Tomashefsky J.F. Dail And Hammar's Pulmonary Pathology: Third Edition / J.F. Tomashefsky, T.P. Cagle, C.F. Farver, A.E. Fraire. – NY.: Springer, 2008. – P. 869.
117. Travis W.D. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, U. Costabe, D.M. Hansell [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188. – P. 733–748.
118. Uong V. Amiodarone-Induced Loculated Pleural Effusion: Case Report and Review of the Literature / V. Uong, K. Nugent, R. Alalawi, R. Raj // Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 30, No. 2. – P. 91-96.
119. Valle J.M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology / J.M. Valle, D. Alvarez, J. Antunez, L. Valdes // Eur Respir J. – 1995. – Vol. 8, No. 3. – P. 470-471.

120. Van den Bruel A. «White Thyroid» on Unenhanced Computed Tomography in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis / A. Van den Bruel, J. Delanote, A. Braeckman, C. De Vroe, L. Pyfferoen, J. Ghekiere, M. Duytschaever, R. Tavernier // Thyroid. – 2018. – Vol. 28, No. 6. – P.769-772. – Available at DOI: 10.1089/thy.2017.0651.
121. Van Mieghem W. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery / W. Van Mieghem, L. Coolen, I. Malysse [et al.] // Chest. – 1994. – Vol. 105. - P. 1642–1645.
122. Vasic N. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity Mimicking Metastatic Lung Disease: Case Report / N. Vasic, B. Milenkovic, R. Stevic, D. Jovanovic, V. Djukanovic // Pharmacovigilance. – 2014. - Vol.2. – P. 1-4.
123. Vasić R.N. Drug induced lung disease – amiodarone in focus / R.N. Vasić, B.A. Milenkovic, D.P. Pesut, R.S. Stevic, D.M. Jovanovic // Med Pregl. – 2014. – Sep-Oct; 67(9-10). – P. 334-337.
124. Vassallo P. Prescribing amiodarone: an evidencebased review of clinical indications / P. Vassallo, R.G. Trohman // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P.1312–1322.
125. Verecke A. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity / A. Verecke, A. Blazovics, I. Gyorgy [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 1993. – Vol.4, No.2. - P.161–177.
126. Walsh S. Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / S Walsh, U. Costabe, D.M. Hansell [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 188. – P. 733–748.
127. Ward D.E. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tadicardias / D.E. Ward, A.J. Camm, A. Spurrell // British heart journal. – 1980. – Vol. 44. – P. 91-95.
128. Wim A. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? / A. Wim, W. A. Wuyts, A. Cavazza [et al.] // Eur Respir Rev. – 2014.- Vol 23. - P.308–319.
129. Wolkove N., Amiodarone pulmonary toxicity / N. Wolkove, M. Baltzan // Can. Respir. J. – 2009. – Vol. 16. – P. 43–48.

130. Yamada Y. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in japanese patients receiving low-dose amiodarone / Y. Yamada, T. Shiga , N. Matsuda [et al.] // Circ. J. – 2007. – Vol. 71. – P.1610–1616.

## Приложение А

## Список и данные пациентов

Таблица А.1 - Список пациентов

Номер	ФИО	Дата рождения	Данные
1.	Адж-ов О.Н	05.03.1943г.р.	40562/A17
2.	Ад-ян Л.В.	23.08.1945г	81880/A17
3.	А-ев Т.К.	16.05.1941	30839/A14
4.	Алек-ва Н.А.	14.07.1945г	316538/A13
5.	Ан-ва Е.Ф.	30.07.1949г.р.	70311/A12
6.	Афа-ев Г.К.	19.05.1937	27447/A16
7.	Ба-ев Г.М.	10.01.1947г.р.	300098/A13
8.	Бел-ий М.М	02.09.1950г	1769/C12
9.	Бел-ов С.Ф.	05.01.1952г	75296/A16
10.	Бер-кин В.И.	02.02.1940г	22395/A16
11.	Бл-ов Е.Ф.	26.02.1950г	23693/A13
12.	Бог-ов Л.А.	06.04.1945г	7739/A13
13.	Бор-ов Д.А.	07.08.1937г	336610/A13
14.	Бор-ов Е.Н.	18.05.1951г	29748/A17
15.	Бор-ов О Г	04.11.1938г	33429/A16
16.	Бр-на И.С.	24.04.1938г	10823/A13
17.	Бур-ев С.В.	22.05.1953г	6543/A15
18.	Бы-ва Л.И	11.04.1958г	24951/A18
19.	Бы-ов А.В.	19.01.1963г	76444/A17
20.	Ва-тин В.И.	09.04.1945г	300362/A13
21.	Вел-с Н.Г.	28.01.1932г	2817/A13
22.	Вол-ов А.Н	01.04.1957г	42283/C17
23.	Гаг-ин В.Н.	28.02.1953г	29337/A16
24.	Гар-ша А.А.	04.08.1951г	13501/C15
25.	Глы-на В.И.	01.04.1938г	88172/A16
26.	Го-ва П.А	10.10.1946г	312471/A13
27.	Гол-ов Э.А.	08.07.1935г	33434/A17
28.	Гон-ко Л.И.	07.02.1931г	216559/A13
29.	Гри-ева Г.С.	21.12.1957г	36305/C18
30.	Девятова Т.И.	08.06.1947г	44149/A12
31.	Дру-ин Г.Г.	27.04.1942г	28318/A18
32.	Ем-ов П.А.	13.03.1948г	1389/A17
33.	Еп-ин Н.С.	11.01.1950г	31945/A14
34.	Ер-ков В.А.	27.03.1948г	85708/A14
35.	Еф-ова Т.А.	11.04.1956г	46569/A12
36.	Жб-ва О.В.	20.07.1934г	17691/A13
37.	Ж-ов В.Б.	30.05.1939г	5570/A12
38.	Жу-ов К.А.	11.04.1938г	46054/A17
39.	За-ва Н.А.	15.10.1944г	13781/A13

40.	Зуб-ев Е.В.	01.01.1939г	65699/A15
41.	Игн-ва М.А.	07.12.1936г	29120/A18
42.	Ис-ов О.П.	02.11.1948г	81429/A16
43.	Ка-ин В.А.	08.09.1943г	2618/A09
44.	Кар-ва Р.П.	28.09.1954г	13572/C18
45.	Кар-ик М.С.	27.03.1953г	14059/A17
46.	К-ва В.Н.	01.01.1960г	56955/A15
47.	Клек-на Н.А.	11.12.1950	12043/A11
48.	Клю-ев В.Б.	31.10.1931г	41660/C17
49.	Коз-ий М.Т.	03.11.1927г	47832/C2017
50.	Коз-ов А.П.	22.04.1943г	18996/C16
51.	Ко-кий В.Н.	11.01.1935г	40315/A12
52.	Ко-ков В.И.	16.11.1942г	3106/A13
53.	Кол-ев Е.Д.	30.04.1941г	амб14417/A17
54.	Кол-нов Г.Ф.	18.02.1951г	33088/A17
55.	Комм-ов А.К.	06.02.1937г	29163/A16
56.	Ком-ов С.Ф.	27.09.1947г	61336/A14
57.	Кор-чин С.И.	23.01.1950г	35681/C16
58.	Кра-ко Е.М.	25.01.1936г	20271/A14
59.	Куз-ов В.Е.	28.06.1940г	амб 835/A11
60.	Ку-ин В.К.	15.03.1936г	1668/A12
61.	Кур-ов И.С.	26.03.1953г	40822/A17
62.	К-ша В.П.	20.04.1946г	11574/A14
63.	Лав-ва Л.Ю.	06.09.1956г	72798/A16
64.	Лоб-кий В.С.	10.08.1939г	15298/C02
65.	Ловч-ва Т.С.	01.01.1942г	66027/A16
66.	Ляч-ов В.П.	29.03.1949г	70013/A14
67.	Макс-ко В.П.	02.11.1938г	16242/A16
68.	Мал-ий А.Ф.	17.07.1948г	54462/A12
69.	Ма-ов И.А.	14.04.1940г	29989/A18
70.	Миг-ва А.Е.	19.11.1937г	20941/A15
71.	Мор-ов В.В.	25.10.1955г	239498/A13
72.	Нецветов В.П.	30.06.1950г	33381/A16
73.	Ник-ов Н.Н	24.05.1944г	23923/A18
74.	Об-ин Р.В.	05.06.1957г	65088/A18
75.	Овч-ков А.В.	16.04.1950г	231737/A13
76.	Ост-я И.Т.	25.06.1967г	2812/A15
77.	Пав-ов А.С.	24.02.1947г	7826/A13
78.	Пав-ов М.В.	15.09.1960г	233747/A13
79.	Пех-то М.О.	19.02.1968г	35459/A12
80.	Пле-нов А.В.	26.06.1958г	5805/A19
81.	По-к Е.Е.	12.03.1939г	32049/A13
82.	Пошехонов Л.Б.	23.12.1946г	67391/A12
83.	Пров-ва И.Н.	05.04.1955г	53165/A15
84.	Про-ко П.П.	15.09.1948г	10483/A13
85.	Ра-нко А.П.	11.08.1947г	34549/A12

86.	Рас-зова Н.В.	23.09.1954г.	140730/A13
87.	Ре-ц Л.Г.	05.04.1939г	38441/A18
88.	Риж-ли Л.М.	03.05.1944г	2376/A13
89.	Ром-к С.И.	02.09.1953г	3442/A17
90.	Ры-ов В.В.	26.12.1929г	3456/A18
91.	Сад-ова Л.С.	05.12.1942г	254035/A13
92.	Са-ин А.Я.	03.04.1940г	5927/C09
93.	Сер-ов В.Д.	14.02.1963г	43504/A19
94.	Спи-ов В.А.	15.06.1940г	амб 5433/A14
95.	Стр-ов П.В.	11.11.1952г	21682/A17
96.	То-тан В.В.	18.08.1951г	51174/A13
97.	Ус-к Б.А.	27.04.1940г	28674/A14
98.	Фи-ов С.Л.	14.03.1954г	39092/A12
99.	Хв-ва Л.Н.	03.07.1951г	14131/C18
100.	Хл-ва А.Я.	27.03.1937г	69667/A12
101.	Хох-ва А.Я.	27.03.1937г	69667/A12
102.	Цв-ва М.Н	27.02.1937г	58100/A12
103.	Цит-ая Г.В.	14.09.1963г	90533/A14
104.	Ше-ов Н.В.	19.08.1936г	22334/A17
105.	Шир-ва Р.И.	01.02.1940г	41783/A19
106.	Шм-ин В.Г.	10.09.1944г	79813/A17
107.	Юр-ий В.А.	02.07.1929г	166150/A13
108.	Як-ва П.И.	31.01.1948г	6782/A14
109.	Як-ев Б.Т.	01.10.1943г	11509/C18
110.	Як-ев С.М.	28.05.1957г	3329/C123