

ГОО «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино»

УДК 616.24 - 0017- 07- 02

на правах рукописи

Абдулаева Дилором Юсуфовна

**Этиологическая структура, факторы риска развития, особенности
клинического течения и диагностика интерстициальных
заболеваний лёгких в Республике Таджикистан**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мустафакулова
Намуна Ибрагимовна

Душанбе 2022

Оглавление

	Стр.
Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика работы	9
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Определение и эпидемиологическая характеристика интерстициальных заболеваний лёгких	15
1.2. Современная классификация интерстициальных заболеваний лёгких	22
1.3. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний лёгких	23
1.3.1. Гиперчувствительный пневмонит	23
1.3.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит	25
1.3.3. Аспергиллёз лёгких	26
1.3.4. Пневмоцистная пневмония	27
1.3.5. Микоплазменная пневмония	29
1.3.6. Вирусно-бактериальная пневмония	30
1.3.7. Интерстициальное поражение лёгких при различных формах лейкемии	32
1.3.8. Саркоидоз лёгких	33
1.3.9. Ревматоидный артрит	35
1.3.10. Диссеминированный туберкулез легких	36
1.3.11. Лимфогенный карциноматоз	37
1.4. Рентгенологические изменения лёгких при интерстициальных заболеваниях лёгких	37
Глава 2. Материал и методы исследования	41
2.1. Клиническая характеристика больных	41
2.2. Методы исследования	43
Глава 3. Результаты комплексных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования больных	51

3.1. Этиологическая структура и частота встречаемости интерстициальных заболеваний легких у пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан за 2013 – 2020 гг.....	51
3.2. Основные факторы риска, способствующие возникновению интерстициальных заболеваний легких с учётом региональных особенностей Республики Таджикистан.....	53
3.3. Сравнительный анализ ведущих клинических симптомов интерстициальных заболеваний легких.....	59
Глава 4. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования при интерстициальных заболеваниях легких.....	71
4.1. Состояние гемореологических и коагуляционных нарушений при интерстициальных заболеваниях легких	72
4.2. Нарушения иммунологических показателей крови при интерстициальных заболеваниях лёгких	74
4.3. Микробиологическая структура мокроты у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких	76
4.4. Состояние бронхоальвеолярного лаважа при интерстициальных заболеваниях легких	77
4.5. Вентиляционная функция легких у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких	79
4.6. Морфофункциональное состояние сердца у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.....	81
4.7. Результаты рентгенологических методов исследования органов грудной клетки у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких	86
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....	100
Выводы.....	120
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	122
Список литературы.....	124

Список сокращений и условных обозначений

- АС – аспергиллёз
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ВБП – вирусно-бактериальная пневмония
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ГОУ ТГМУ – Государственное образовательное учреждение «Таджикский государственный медицинский университет»
- ГП – гиперчувствительный пневмонит
- ГУНМЦ – Государственное учреждение национального медицинского центра
- ЖЕЛ (VC) – жизненная емкость легких
- ИЗЛ – интерстициальные заболевания лёгких
- ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КТВР - компьютерная томография высокого разрешения
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- ЛП – лейкемический пневмонит
- МОС25(%) FEF25 – минутный объем скорости
- МП – микоплазменная пневмония
- НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
- ОИП - обычная острая интерстициальная пневмония
- ОЛЛ – острая лимфоидная лейкемия
- ОМЛ – острая миелоидная лейкемия
- ОФВ/ЖЕЛ (FEV1/ FVC) – объем форсированного выдоха
- ОФВ₁(FEV1) – объем форсированного выдоха
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- ПЦП – пневмоцистная пневмония
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- РА – ревматоидный артрит
- РД (BR) (%) – резерв дыхания
- РТ – Республика Таджикистан

РФЛ – различные формы лейкоза

СД20 – (В-лимфоциты)

СД3 - (Т-лимфоциты)

СД4 - (Т-хелперы)

СД8 - +(Т-супрессоры) ПП – пневмоцистная пневмония

СДЛА – систолическое давление лёгочной артерии

СЛ – саркоидоз лёгких

СОС₂₅₋₇₅ FEF₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость

ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная емкость легких

ЦИК - циркулирующий иммунный комплекс

ЧД (VF) – частота дыхания

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

IgE – иммуноглобулин E

Введение

Актуальность темы исследования. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — отличаются характерными хроническими поражениями лёгочной паренхимы, сопровождающиеся воспалительным процессом и деструкцией альвеолярных стенок, эндотелия лёгочных сосудов, перивазальных и окологлимфатических тканей (пневмонит) [Бакенова Р.А., 2012; Илькович М.М., 2015; Шмелев Е.И., 2019; Chiba S., 2016].

В отечественной и зарубежной литературе описываются различные названия ИЗЛ: диссеминированные заболевания легких, интерстициальная пневмония», интерстициальный легочный фиброз [Казымова Д.В., 2014; Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K., 2015].

Степень изученности научной проблемы. ИЗЛ чаще наблюдают у лиц в возрасте 50 лет и старше. В США представляет 20 случаев на 100 000 мужчин и 13 на 100 000 женщин, Великобритании - 6 случаев на 100 000 населения, в Российской Федерации определенных статистических показателей нет. Летальность при ИЗЛ выше во взрослой группе и составляет 3,0 на 100 тысяч населения, срединная выживаемости варьирует от 2,3 до 5 лет [Бакенова Р.А., 2012; Richeldi L., 2015; Chiba S., 2016].

Факторами риска развития гиперчувствительного пневмонита (ГП) являются: древесная пыль, споры грибов, домашняя пыль, лекарственная аллергия, контакт с птицами, вирусно-бактериальные инфекции. [Белоусов В.В., 2013; Иванов В.В., 2015; Белоусов С.Ю., 2016; Larsen V.T., 2017].

ИЗЛ развиваются и на фоне системных заболеваниях соединительной ткани; инфекций (вирусы, пневмоцисты, микоплазмы, туберкулез), идиопатических заболеваниях (саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит) и злокачественных опухолях [Макарьянц М.М., 2013; Белоусов С.Ю., 2016; Одинаев Ш.Ф., 2019; Landi C., 2011; Tanimura K., 2018].

ИЗЛ отличаются сходными клинико-лабораторными, рентгенологическими и функциональными проявлениями, свидетельствующими об интерстициальном поражении лёгких [Казымова Д.В., 2015; Бобоходжаев О.И., 2019].

Основными клиническими проявлениями ИЗЛ являются: одышка, сухой кашель, кровохарканье, повышение температуры тела, недомогание, боли в мышцах, сердцебиение. Объективно у этих категорий визуализируется частое дыхание и синюшность кожных покровов. Аускультативно в большинстве случаев выслушиваются крепитирующие хрипы (70%), реже — сухие свистящие хрипы (30%) [Казымова Д.В., 2015].

Тяжёлое течение и прогрессировании ИЗЛ могут являться причиной ошибочной трактовки диагноза, и пациенты лечатся под маской других заболеваний (пневмония, обструктивный бронхит, туберкулёз) [Белова И.Б., 2015; Бобоходжаев О.И., 2018; James P.I., 2017].

Торакоскопическая биопсия легкого при тяжелом течении ИЗЛ противопоказана. При остром течении ИЗЛ на КТВР выявляют участки пониженной прозрачности паренхимы по типу «матового стекла» (90%), тогда как при хроническом течении обнаруживаются расширения бронхов, деструкция легочной паренхимы и утолщение междольковых перегородок в виде «сотового легкого» [Казымова Д. В., Амосов В.И., 2015; Литвиенко Е.А., 2017].

Климатические условия Республики Таджикистан (РТ): сухой и жаркий климат, потенцирует действие хлопковой пыли и токсическое действие пестицидов на органы дыхания, способствуя развитию ИЗЛ и усугубляя течение заболевания [Мустафакулова Н.И., 2018].

В Республике Таджикистан в догоспитальном периоде мы часто обнаруживаем ошибочные постановки диагноза и лечение этих пациентов под «маской» других заболеваний, несвоевременная обращаемость и позднее лечение этих пациентов приводят к прогрессированию заболевания и смертельному исходу.

В Республике Таджикистан остаются пока не выявленными частота и этиологическая структура, региональные факторы риска возникновения, особенности течения ИЗЛ, не скорректированы методы их диагностики.

Связь работы с научными программами и темами. Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Этиологическая структура, факторы риска развития, особенности клинического течения и диагностика интерстициальных заболеваний лёгких в Республике Таджикистан». Предметом исследования являются больные с различными формами ИЗЛ, Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино, в пульмонологическом, гематологическом, ревматологическом отделениях, базирующихся в НМЦМЗ РТ, за период 2013-2020 гг. Диссертационная работа основывается на методах современной диагностики ИЗЛ и принципах доказательной медицины.

Результаты исследования углубляют взгляды на этиологическую структуру, факторы риска развития, клинические проявления и диагностику ИЗЛ в РТ. Диагностический комплекс предусматривал применение общеклинических, биохимических, клинико-функциональных исследований, рентгенологических исследований у 616 пациентов с ИЗЛ, в возрасте от 18 до 73 лет, поступивших в терапевтические отделения ГУ НМЦ РТ. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ГУ НМЦ РТ (протокол №9 от 23.04.19).

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить этиологическую структуру и частоту случаев, региональные факторы риска развития, особенности клинического течения интерстициальных заболеваний лёгких и разработать алгоритм их ранней диагностики.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты случаев и этиологической структуры у пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМЦ РТ за 2013-2020гг.
2. Изучить региональные факторы риска развития ИЗЛ в РТ.
3. Установить особенности клинического течения, гемореологические, коагуляционные, иммунологические нарушения и рентгенологические особенности ИЗЛ.
4. Изучить микробиологическую структуру мокроты, цитологический состав бронхоальвеолярного лаважа, функцию внешнего дыхания и морфофункциональное состояние сердца у пациентов с ИЗЛ.
5. На основе полученных данных разработать и рекомендовать алгоритм ранней диагностики ИЗЛ.

Объектом исследования служили 616 пациентов с ИЗЛ, из них 69,0% (425 чел.) составили мужчины, средний возраст - $55,7 \pm 17,37$, а 31,0% (191 чел.) - женщины, средний возраст - $53,3 \pm 15,20$.

Предметом исследования явилось изучение этиологической структуры и частоты случаев, региональных причин развития, клинических проявлений и диагностики ИЗЛ.

Научная новизна исследования. Впервые на основе большого объема данных установлено, что к наиболее часто встречающимся ИЗЛ в РТ относятся: гиперсенситивный пневмонит, идиопатический фиброзирующий альвеолит, микоплазменная пневмония. Впервые выявлены региональные факторы риска развития ИЗЛ в Республике Таджикистан: сухой и жаркий климат, растительная пыль (хлопок и зерно); сельскохозяйственные пестициды, промышленные

аэрозоли, инфекционные агенты.

Впервые оценена диагностическая значимость интерстициальных поражений лёгких при лейкемии, пневмоцистной пневмонии, отличающихся быстро прогрессирующим течением, выраженной дыхательной недостаточностью, интоксикационным, анемическим, иммунодефицитным и гиперпластическими синдромами по сравнению с гиперсенситивным пневмонитом и ИФА.

Впервые установлена высокая корреляционная связь между выраженностью интерстициального поражения лёгких и общим количеством эритроцитов ($r=0,97$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=0,73$, $p<0,05$) и тромбоцитов ($r=0,77$; $p<0,05$) у пациентов с лейкемией, по мере увеличения лейкозной инфильтрации лёгких, степени анемии и тромбоцитопении.

Обнаружены гемокоагуляционные и реологические нарушения у пациентов с ИЗЛ, в основном, связанные с нарастанием гипоксемии, гиперкапнии и нарушения вязкости крови.

Впервые выявлены подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета при хроническом течении ГП, ИФА, тогда как у больных с острым течением ГП, ИФА, обнаружено достоверное повышение как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Обнаружено, что хроническое легочное сердце, в основном, развивалось у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА, тогда как у пациентов с ВБП, ПЦП, РФЛ наиболее часто развивался токсический миокардит и ни в одном случае ХЛС не развивалось.

Обнаружены схожесть и некоторые рентгенологические различия между ИЗЛ: по локализации, скорости развития пневмонического очага и фибротических изменений: при гиперчувствительном пневмоните зоны «матового стекла» были менее выражены и локализованы в срединной части лёгких, при ИФА они были более выраженными и расположены в заднесрединных зонах, отличаясь ранним развитием фиброза и картины «сотового легкого»; при лейкемическом пневмоните обнаружены диффузно-мозаичные снижения прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла», субтотальное расплывчатое затемнение со

смещением средостения в противоположную сторону и образованием массивных плевритов без явлений фиброза.

Доказано, что исследование клеточного состава БАЛ при ИЗЛ является редко специфичным: лимфоцитарный тип клеточного состава, в основном, встречался у пациентов с ГП, ИФА, саркоидозом, ПЦП; нейтрофильный тип свидетельствовал об остроте воспалительного и инфекционного процесса в легких, тогда как эозинофильный тип отражал не только степень алергизации, но и степень токсичности при неопроцессе.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Разработанный алгоритм ранней диагностики ИЗЛ, включающий комплексную оценку клинических, лабораторных и рентгенологических показателей, позволяет в кратчайшие сроки предположить интерстициальное поражение легочной ткани и своевременно назначить дообследование (компьютерную томографию высокого разрешения органов грудной клетки), что в свою очередь приведет к снижению количества диагностических ошибок и летальных исходов.

Положения, выносимые на защиту:

1. В Республике Таджикистан в структуре ИЗЛ лидирующее место занимают гиперсенситивный пневмонит, идиопатический фиброзирующий альвеолит и микоплазменная пневмония.
2. Климатозкологические особенности Республики Таджикистан (сухой и жаркий климат), растительная пыль (хлопок и зерно); токсическое воздействие пестицидов, промышленные аэрозоли и инфекционные агенты явились факторами высокого развития ИЗЛ характеризуются схожестью как клинических, так и рентгенологических данных.

3. У пациентов с лейкоемией и пневмоцистной пневмонией, ассоциированными с интерстициальным пневмонитом, заболевание отличается тяжёлым течением, сопровождающимся выраженной дыхательной недостаточностью, интоксикационным, анемическим, иммунодефицитным и гиперпластическим синдромами, в сравнении с гиперсенситивным пневмонитом и ИФА.
4. Существует высокая корреляционная связь между степенью интерстициального поражения лёгких и общим количеством эритроцитов ($r=0,97$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=0,73$, $p<0,05$) и тромбоцитов ($r=0,77$; $p<0,05$) у пациентов с лейкоемией. По мере увеличения выраженности интерстициального поражения степень анемии и тромбоцитопении увеличивается. Гемокоагуляционные и реологические нарушения у пациентов с ИЗЛ, в основном были связаны с нарастанием гипоксемии, гиперкапнии и нарушения вязкости крови.
5. При хроническом течении ГП, ИФА выявлены подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета, тогда как у больных с острым течением ГП и ИФА обнаружено достоверное повышение как клеточного, так и гуморального иммунитета.
6. ХЛС, в основном, развивалось у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА, тогда как у пациентов с ВБП, ПЦП, РФЛ наиболее чаще развивался токсический миокардит и ни в одном случае ХЛС не успевало развиваться в связи с агрессивным течением этих заболеваний.
7. Рентгенологические картины при ИЗЛ были схожи, но обнаружены некоторые отличия в рентгенологической картины: при ГП зоны «матового стекла» были менее выражены и локализовались в срединной части лёгких, а при ИФА они были более выраженными и располагались в задних срединных зонах, отличаясь ранним развитием фиброза и картины «сотового легкого»; при лейкоемическом обнаружены диффузно-мозаичные снижения прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла», субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону и образованием массивных плевритов без явлений фиброза.

8. Цитологическое исследование БАЛ является малоинформативным и не специфичным. Лимфоцитарный тип клеточного состава в основном встречался у пациентов с ГП, ИФА, саркоидозом, ПП; нейтрофильный тип свидетельствовал об остроте воспалительного и инфекционного процесса в легких, тогда как эозинофильный тип отражал не только степень аллергизации, но и степень токсичности при неопроцессе.
9. У всех пациентов с ИЗЛ зарегистрирован рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания в связи с диффузным поражением легочной паренхимы и нарушением расправительной функции легких.
10. Разработанный алгоритм ранней диагностики ИЗЛ предотвращает развитие и лёгочных и внелёгочных осложнений.

Достоверность результатов диссертации

Достоверность результатов диссертации подтверждается достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Клиническая пульмонология соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.1. Этиологическая структура и частота пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан за 2013 - 2020гг. 3.2. Основные факторы риска, способствующие возникновению ИЗЛ с учётом региональных особенностей Республики Таджикистан. 3.3. Сравнительный анализ ведущих клинических симптомов ИЗЛ. 4.1. Состояние гемореологических и коагуляционных нарушений. 4.2. Нарушения иммунологических показателей крови. 4.3. Состояние бронхоальвеолярного лаважа. 4.4. Вентиляционная функция легких. 4.5. Морфофункциональное состояние сердца у пациентов с ИЗЛ. 4.6. Результаты рентгенологических методов исследования органов грудной клетки.

Личный вклад автора в исследование. Методы исследования проведены собственнo диссертантом и с личным его участием. Автор провёл подробный анализ литературы, охватывающей современные представления об ИЗЛ, им проведен тщательный анализ результатов исследования и полученные данные обработаны с использованием современных статистических методов.

Апробация работы и информация о результатах их применения
Материалы диссертации доложены на 65-й, 66-й, 67-й, 68-й и 69-й годовых научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи», "Медицинская наука и образование" (Душанбе, 2017); «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018); на заседании объединенной межкафедральной экспертной проблемной комиссии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино по терапевтическим дисциплинам (Душанбе, протокол №3, 2016 г.). Основные положения и материал диссертации внедрены в практику обследования пациентов в пульмонологическом отделении НМЦЗ РТ.

Публикации по теме диссертации. Опубликованы 28 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Объём и структура диссертации: диссертационная работа изложена на 162 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 308 источников (из них 191 - отечественных и 117 - зарубежных). Работа содержит 14 таблиц и 23 рисунка.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Определение и эпидемиологическая характеристика интерстициальных заболеваний лёгких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – это различная группа заболеваний с установленной и не установленной этиологической структурой, отличающаяся поражением лёгочной паренхимы с двух сторон, утолщением межальвеолярных стенок, гиперплазией фибробластов, отложением коллагена и развитием фиброза, общностью патофизиологических и патоморфологических изменений в лёгочной ткани, клинко-функциональных и рентгенологических данных [70, 71, 72, 234].

В медицинской литературе ИЗЛ чаще встречаются под названием: «диссеминированные заболевания легких», «интерстициальный легочный фиброз», «диффузные паренхиматозные заболевания легких» [69, 171, 187].

При ИЗЛ патогенетические механизмы складываются из формирования пневмонита (альвеолита) с воспалительными инфильтрациями в лёгочном интерстиции различной степени выраженности. В последующем наблюдается формирование симптома «матового стекла», в ранних стадиях, и фиброзное изменение лёгких с развитием картины «сотового легкого», в поздних стадиях заболевания [3, 4, 8, 9, 73, 186].

К наиболее чаще встречающимся интерстициальным заболеваниям лёгких относятся экзогенный аллергический альвеолит, ИФА, пневмонит при АС, МП, пневмониты при РА, ВБП, пневмониты при саркоидозе лёгких и ПЦП, СПИДе, метастатических поражениях лёгких, лейкемических инфильтрациях лёгких, туберкулёзе лёгких) [47,55, 94, 110, 111, 210].

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) или гиперсенситивный пневмонит (ингаляционная пневмопатия, интерстициальный гранулематозный пневмонит) относится к наиболее распространенным профессиональным формам ИЗЛ, характеризующимся рассеянным воспалительным поражением, как в паренхиме,

так и в бронхиолах в результате внедрения органических и неорганических антигенов [65, 66, 130, 132, 215]. Распространенность ГП зависит от географических, региональных и экологический особенностей региона, от профессиональных принадлежностей индивидуума, от социально-бытовых состояний [175, 277]. Распространенность ЭАА во всем мире, контактирующие с различными аллергенами достаточно не изучены, хотя в Финляндии и Швеции этот показатель составляет 4 случая на 10 000 пациентов, США и Франции - 3 случая на 10 000 фермеров [161, 192, 226, 214, 215].

По данным Ильковича М.М. (2015), частота встречаемости гиперсенситивного пневмонита среди ИЗЛ составляет 10,2% [20, 215]. Климатогеографические и экологические факторы внешней среды, неблагоприятные социально-бытовые обстоятельства, без всякого сомнения, оказывают влияние на течение ГП [46, 47, 138, 139, 266]. ГП в большинстве случаев обнаруживают среди птицеводов (14,0%), фермеров (12,0%) и животноводов (8,6%), контактирующих с заплесневелым сеном [105, 109, 161, 225, 230].

В Республике Таджикистан у пациентов ГП установлены наиболее негативные факторы риска, влияющие на дыхательную систему: высокая инсоляция, органическая пыль (хлопковая и зерновая), пестициды, лекарственные препараты [11, 27, 45, 119, 120, 121, 153]. При ГП особо важным является хорошо собранный аллергический и наследственный анамнез [25, 42, 198, 290, 294].

ИФА относится к наиболее чаще встречавшимся ИЗЛ, характеризующимся хроническими воспалительными и фибротическими изменениями в легочной паренхиме, деструкцией архитектоники, дыхательной недостаточностью и в конечном итоге приводящим к летальности [34, 35, 149, 274].

Впервые в 1935 г. Хаммен и Рич описали ИФА у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смертельному исходу пациентов в течение 4–6 месяцев от начала проявления болезни [239, 268].

Показатели распространённости ИФА противоречивы (от 8 до 63 на 100 000 населения), уровень этого заболевания растёт. Точных статистических данных по

распространенности идиопатического фиброзирующего альвеолита нет. Возможно, это связано с отсутствием единой терминологии. Есть единичные сообщения, что в Нью-Мексико (1994) данные по распространенности ИФА составляют - 20,2 случая на 100 тыс. населения. На современном этапе распространенность ИФА составляет 20,3 случая на 100 тыс. населения. По результатам НИР D. Coultas и соавт. (1994), распространённость ИФА в США у мужчин составляет - 31,5 и у женщин - 26,1 на 100 тыс. населения в год. В Великобритании – 6 случаев на 100 тыс. населения в год. Заболевание чаще всего встречается у больных в возрасте от 50 до 70 лет. Летальность от ИФА в среднем составляет около 3,0 на 100 тыс. населения [136, 189, 230, 253, 277].

Бронхолегочный аспергиллез вызывается различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus*, наибольшее значение в патологии человека имеют *A. Niger*, *A. Flavus*. По показателям ВОЗ, примерно 1/3 населения Земли страдает аспергиллёзом [91, 92, 161, 211, 218]. Распространенность этого заболевания недостаточно изучена. Аспергиллèз широко распространен в почве, зерне, муке, сене, в шкурах и шерсти животных. Во всем мире зарегистрировано более 3 миллионов человек с хроническим аспергиллезом легких, смертность в течение 6 месяцев составила около - 30%, тогда как в течение года этот показатель составил - 450000 смертей. [152, 218].

Микоплазменная пневмония — это острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Mycoplasma*. Занимая промежуточное положение между вирусами и бактериями, отличается отсутствием клеточной стенки и двойным делением, в результате чего происходит образование мельчайших зернистых структур. В связи с трудностями диагностики и отсутствием единых рекомендаций вопросы распространенности и смертности от микоплазменной пневмонии неоднозначны. Микоплазменная пневмония контагиозна и является частой причиной внебольничных пневмоний (5 и 45%), и чаще появляется в виде спорадических вспышек в конце осени и начале зимы среди молодой возрастной группы. По данным эпидемиологических исследований, на долю *M. Pneumoniae*, как возбудителя, приходится от 5 до 56% случаев заболевания. Эпидемические

вспышки *M. Pneumoniae* в ряде европейских стран и на территории Российской Федерации были зарегистрированы среди детей в 2010-2011 гг [137].

Ревматоидный артрит относится к системным воспалительным заболеваниям соединительной ткани, характеризующимся симметричным поражением мелких суставов и эрозивно-деструктивным полиартритом, по не известной причине сопровождающимся аутоиммунными реакциями в организме. Интерстициальная пневмония является одним из внесуставных проявлений ревматоидного артрита, которые обусловлены аутоиммунным генезом или же токсическим поражением метотрексата и сульфасалазина. Результаты КТВР показывают, что в более половине случаев интерстициальное поражение интерстиция при ревматоидном артрите является основной причиной летальности (10-20%) [263, 270]. Многие учёные подчеркивают, что при ревматоидном артрите в основном развиваются идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), отличающиеся тяжелым течением и прогрессивным развитием фиброза в лёгких [115].

По данным исследователей Англии, США, Европы и многих стран мира, за период с 1995 по 2003 гг. идиопатические интерстициальные пневмониты при РА увеличились в 7 раз, в среднем от 7 до 50 случаев на 100 тыс. населения. Медиана выживаемости больных с ИЗЛ при РА не превышает 3-х лет [128].

В настоящее время диагностика интерстициального поражения легких при РА затруднительна, это диктует необходимость раннего выявления основных клинических проявлений заболевания [127].

Саркоидоз лёгких – неинфекционное системное воспалительное заболевание, с аутоиммунным механизмом развития, отличающееся образованием гранулем и гомогенным двухсторонним увеличением бронхопульмональных и трахеобронхиальных лимфатических узлов средостения.

Уровень распространённости саркоидоза в РФ в возрасте от 20 до 40 лет составляет 2,85 на 100 тыс. населения, в Скандинавии – до 64, в Швеции – 20, в США среди афроамериканцев доходят до 17,8 и 141, среди белых - 8,1 и 49,8; среди испанцев - 4,3 и 21,7; и азиатов - 3,2 и 18,9. На Тайване саркоидоз вообще

не встречается. Саркоидоз редко встречается среди детского и пожилого возраста [144, 157, 158].

Вирусные пневмонии чаще всего осложняются в связи с перенесенным гриппом (А и В). Роль вирусной инфекции в развитии острого интерстициального пневмонита велика. Во время эпидемиологических и клинических показателей гриппа необходимо провести дообследование на интерстициальное поражение лёгких. Распространённость интерстициальных пневмоний при сезонном гриппе на современном этапе отличается тенденцией к росту заболеваемости и смертности как во всем мире, так и у нас в стране [174].

Основные возбудители вирусных пневмоний варьировали с различной частотой встречаемости: parainfluenza 2-3%, virus syncytii respiratorium 1-4%, adenovirus 1-4%, HMPV (метапневмовирус) 0-4% и coronavirus 1-14% [254]. Согласно данным ВОЗ, из 300000 госпитализированных пациентов почти 63% оказались с гриппом, из них 36000 с летальным исходом, 85% больных гриппом были в возрасте 65 лет и старше. Этиопатогенетические механизмы развития острого интерстициального пневмонита при COVID-19. При ковидном остром интерстициальном пневмоните поражаются стенки альвеол. По словам академика РАН, профессора Чучалина А.Г., развивается химический пневмонит, гиалуроновая кислота выливается в пространство альвеол и развивается кислородное голодание, на что сосуды отвечают спазмом и тромбами [180, 181, 182]. Вирус поражает стенки альвеол, и вследствие чего приводит к вытеканию из них гиалуроновой кислоты - так развивается симптом "матового стекла" - увеличение плотности легочной ткани. В результате поражения стенок альвеол коронавирусом развиваются спазм сосудов, тромбообразование, гипоксия, отек интерстиция и ранний фиброз [205, 247]

Интерстициальное поражение лёгких при иммунодефицитных состояниях отличается выраженностью интоксикационного синдрома и тяжестью течения [113]. Одной из широко известных иммунодефицитных патологий является пневмоцистная пневмония (ПЦП) (пневмоцистоз, оппортунистический микоз, вызываемый *Pneumocystis jirovecii*), которая относится к тяжелым инфекционным

заболеваниям с высокой смертностью. Пневмоцистная пневмония (ПЦП) при СПИДе [91, 92, 109, 163]. Возбудитель приводит к повреждению интерстициальной ткани легкого и утолщению межальвеолярной стенки, вследствие разрушения альвеолярно-капиллярной мембраны происходит быстрая диссеминация пневмоцистов [166]. Путь передачи, в основном, воздушно-капельный. *Pneumocystis jiroveci* наиболее часто распространен в странах Западной Европы, в США и в Канаде [109].

Интерстициальные поражения лёгких (ИПЛ) наиболее чаще встречаются при канцероматозном лимфангите (КЛ). КЛ — это инфильтрация лимфатических сосудов опухолевыми клетками из лимфатических узлов корней легких или очага центрального рака легких с множественным метастатическим поражением серозных оболочек или паренхимы внутренних органов [252]. Показатели заболеваемости по мере увеличения возраста повышаются. Главными отличительными особенностями этого состояния является то, что на фоне интерстициального поражения обнаруживаются множественные мелкие очаги инфильтрации, наличие линии Керли (междольковые перегородки, появляющиеся за счет отека междольковых перегородок), наличие жидкости в плевральных полостях, увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения. Эпидемиология этого заболевания недостаточно изучена. Окончательный диагноз ставится на основании результатов открытой биопсии [178, 221, 225].

Лейкемическое интерстициальное поражение лёгких является не только одним из грозных осложнений, но и первым проявлением этого заболевания [249, 267, 276, 280]. Поражения в легких чаще возникают под непосредственным токсическим влиянием самого опухолевого процесса, в результате применения цитостатических препаратов и присоединения нозокомиальной инфекции, грибковых поражений - аспергиллез, пневмоцистная пневмония, кандидоз, реже — туберкулез [43, 84, 159, 170]. Интерстициальные поражения лёгких при острых лейкозах встречаются чаще — в 65% случаев, из них: неспецифические интерстициальные пневмонии составляют 45%, специфические лейкозные

пневмониты – 17% и лейкомоидная инфильтрация плевры – 3% [37, 39, 40, 102, 142].

У 90% пациентов с лимфобластным лейкозом обнаруживают интерстициальное поражение лёгочной паренхимы, тогда как при миелобластном лейкозе этот показатель составляет 62%. При хроническом миелолейкозе плевра поражается в 29,4% случаев [94,155, 156, 243].

Туберкулёз по распространенности относится к диссеминированным заболеваниям лёгких и отличается появлением множественных очаговых изменений. Исторические предпосылки XX века показывают, что эпидемия туберкулеза распространилась сначала в Англии, Западной Германии и Северной Франции, позже в Италии, Польше и России [32, 244].

Эпидемиологическое состояние по туберкулезу во всем мире и в РФ отличается неблагоприятной обстановкой, поздним выявлением запущенных и осложненных форм туберкулеза.

В Республике Таджикистан, хотя ежегодные показатели заболеваемости туберкулеза лёгких снижаются, но всё ещё наблюдается неблагоприятная и напряжённая обстановка [22, 23]. Среди стран Центральной Азии Таджикистан отличается самым высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. В последние 13 лет (1996-2009) в Республике Таджикистан уровень заболеваемости туберкулезом составлял с 32,3 до 80,4 случаев на 100 тыс. населения [22].

Различают гематогенный и лимфобронхогенный диссеминированный туберкулез. Лимфогенная туберкулёзная диссеминация в отличие от гематогенной формы проявляется преобладанием интерстициальных поражений лёгких и локализуется чаще в области корней легких и средних долях, реже в верхушечных сегментах [68, 69, 308].

Таким образом, анализ распространенности факторов риска интерстициальных заболеваний лёгких показал, что во всем мире наиболее чаще из ИЗЛ встречались ЭАА, ИФА, пневмонит при аспергиллёзе лёгких, микоплазменная пневмония, пневмониты при ревматоидном артрите, вирусные пневмониты, саркоидоз лёгких и интерстициальные пневмониты при

иммунодефицитных состояниях (пневмоцистная пневмония при СПИДе, пневмониты при метастатических поражениях лёгких, лейкемических инфильтрациях лёгких, туберкулёзе лёгких).

1.2. Современная классификация интерстициальных заболеваний лёгких

В настоящее время выделяют около 200 ИЗЛ [70, 173, 187, 251].

По течению ИЗЛ бывают: с острым, подострым и хроническим течением; с установленной и не установленной причиной; первичные заболевания легких и вторичные поражения вследствие системных заболеваний соединительной ткани и крови [86].

К установленным этиологическим факторам ИЗЛ относят экзогенный аллергический и токсический альвеолит, в перечень не установленных причин входят: идиопатический фиброзирующий альвеолит, идиопатический легочный гемосидероз, неспецифические и специфические интерстициальные пневмонии [86].

В отечественной медицине чаще ИЗЛ классифицируются в виде:

1. Фиброзирующие альвеолиты (идиопатический легочный фиброз, ИФА, экзогенный аллергический и токсический альвеолит).
2. Гранулематозные заболевания лёгких (гиперсенситивный пневмонит, саркоидоз лёгких, гистоплазмоз, кокцидиоз, пневмоцистоз, диссеминированный туберкулез лёгких, криптококкоз, пневмоконииозы, пневмомикозы).
3. Васкулиты – ассоциированные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, микроскопический полиангиит, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера).
4. Лизосомные болезни накопления (первичный амилоидоз, остеопластическая пневмопатия, альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз).

5. Диссеминированные заболевания лёгких неопластической этиологии (метастатическое поражение лёгких, бронхоальвеолярный рак, злокачественные лимфомы).

Таким образом, анализ отечественной и иностранной литературы показывает, что ИЗЛ на современном этапе классифицируются с учётом течения заболевания, установленности или не установленности, инфекционности или не инфекционности причинного фактора и степени морфологических изменений.

1.3. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких

Для проведения дифференциальной диагностики ИЗЛ необходимо, прежде всего, сопоставить основные клинические проявления, морфофункциональные и рентгенологические методы исследования [62, 250, 251]. Особо важную роль при постановке диагноза играет тщательно собранный анамнез заболевания и жизни. И дифференцировать отдельные нозологические единицы приходится нелегко, что требует в этом случае мультидисциплинарного подхода с привлечением широкого круга специалистов [135, 196, 259].

В большинстве случаев клинико-рентгенологическая картина при ИЗЛ очень схожа [10, 172, 257].

1.3.1. Гиперчувствительный пневмонит

Клинические проявления гиперчувствительного пневмонита (ГП) зависят, прежде всего, от клинических форм, тяжести течения заболевания [103, 120, 167, 273, 278]. При остром течении заболевания появляются сухой кашель, одышка, боли в мышцах и суставах, озноб, повышается температура тела. Аускультативно прослушивается жесткое дыхание. При подостром варианте течения ГП заболевание несколько недель протекает скрытно, далее появляется сухой кашель, одышка, лихорадка [104, 208, 262, 263, 305].

Хроническое течение ГП сопровождается прогрессирующей одышкой, периодическим повышением температуры тела до субфебрильных цифр, с продуктивным кашлем, недомоганием и общей слабостью, похуданием [266].

При усилении дыхательной недостаточности обнаруживают увеличение шейных вен, акрацианоз, появление отеков на нижних конечностях. При аускультации в обеих легких выслушивают крепитацию и акцент 2-го тона над легочной артерией [27, 133, 209, 272, 273].

Различают пневмониеподобный, бронхитический и асмоидный варианты течения ГП [56, 98, 275, 301, 302].

Пневмониеподобный вариант ГП сопровождается интоксикационным синдромом, сухим кашлем, тяжестью в грудной клетке и аускультативно прослушиваются нежные крепитирующие хрипы в нижних долях лёгких [261, 272]. При бронхитическом типе пациенты жалуются на сухой кашель, одышку, сердцебиение. Аускультативно в лёгких прослушиваются рассеянные сухие хрипы [262, 271, 288, 302].

При асмоидном варианте пациенты жалуются на сухой приступообразный кашель, на одышку, тахикардию, в легких с обеих сторон выслушивали сухие свистящие хрипы [121, 43, 40, 288].

Картина периферического анализа крови при остром течении характеризуется лейкоцитозом и эозинофилией, при хронизации процесса лейкопенией и лимфопенией [242].

Иммунологические нарушения у пациентов с ГП зависят от течения заболевания [261, 262, 263, 286, 289].

При остром течении ГП выявляют увеличения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета, тогда как при хронизации процесса обнаруживаю лейкопению, и подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета [235, 242, 246, 289, 290, 294].

При ГП исследование бронхоальвеолярного смыва является редко специфичным [264, 265]. При хронизации процесса и образовании «сотового

легкого» *не рекомендуется* проведение исследования бронхоальвеолярного смыва [95, 211, 214, 246, 279 265, 300].

Таким образом, гиперчувствительный пневмонит относится к наиболее распространенным профессиональным формам ИЗЛ. Различают пневмониеподобный, бронхитический и асмоидный варианты течения ГП. Клинические проявления зависят от остроты и хронизации заболевания.

1.3.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит

На современном этапе ИФА относится к одним из специфической формы хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии [245, 246, 247, 248, 253].

При ИФА заболевание может начинаться как постепенно, так и остро с сухого непродуктивного приступообразного кашля и нарастающей инспираторной одышкой и дыхательной недостаточностью [212, 271, 283, 285, 287].

Температура тела может повышаться до субфебрильных и фебрильных цифр, что побуждает думать о диффузных поражениях легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Похудание у этих категорий лиц является свойственным, что указывает на активность процесса. Аускультативно в лёгких в конце вдоха прослушиваются крепитирующие хрипы [248, 268, 274, 275]. По мере прогрессирования заболевания нарастает цианоз кожи, клинические проявления лёг преобразование конечных фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек и часовых стекол [118, 119, 228, 229, 245].

Лабораторные анализы крови при ИФА обычно не специфичны и не имеют диагностической значимости [1, 122, 255, 275, 282, 283]. Почти во всех случаях обнаруживается повышение СОЭ до высоких цифр, у большинства пациентов повышаются ЦИК и уровень общих иммуноглобулинов [34, 35, 117, 250, 257, 285]. В 30,0% случаев положительным оказывается ревматоидный фактор и 25,0% случаев антинуклеарный фактор [232, 233, 259, 268, 286, 287].

В начальных стадиях ИФА интерстициальное поражение лёгких обнаруживается в нижних долях обеих легких, в дальнейшем воспалительное поражение распространяется на другие доли легких [287,306].

При прогрессировании заболевания степень дыхательной недостаточности увеличивается, появляется синюшность кожных покровов, развивается легочное сердце и картина правожелудочковой недостаточности.

Исследование вентиляционной функции легких показывает рестриктивный тип расстройств вентиляции.

Исследование гистопатологического состояния и БАЛ и позволяет установить степень воспалительного процесса в легких [282, 295, 296].

У 70–90% пациентов, страдающих ИФА, может увеличиваться количество нейтрофилов, у 40–60% больных количество – эозинофилов, у 10–20% – лимфоциты. Одновременное повышение количества нейтрофилов и эозинофилов в бронхоальвеолярном смыве свидетельствует о прогрессировании фиброза в лёгких, являясь неблагоприятным прогностическим признаком [228, 237, 239, 253, 258, 292, 301, 307].

Таким образом, ИФА относится к наиболее часто встречающимся ИЗЛ, характеризующимся воспалительным и фиброзным поражением легочной, деструкции архитектоники, что приводит к развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности и в конечном итоге к летальности. Заболевание порой начинается остро с сухого приступообразного кашля и нарастающей одышкой, гипертермией, снижением веса тела, указывающим на активность процесса.

1.3.3. Аспергиллёз лёгких

При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе клинико-рентгенологические проявления характеризуются наличием постоянного продуктивного кашля, выраженной одышки, симптомов интоксикации (гипертермия, озноб), свистящего дыхания, слизисто-гнойной мокроты,

интерстициального поражения лёгочной паренхимы с эндо- и перибронхиальным воспалением [82, 83, 201, 292, 293].

При хроническом течении аллергического бронхолегочного аспергиллеза развивается выраженный лёгочной фиброз. Интерстициальное поражение лёгких при аспергиллёзе чаще встречается у лиц с иммунодефицитным состоянием и отличается тяжелым течением [1, 222].

В начальных стадиях бронхолегочного аспергиллеза развивается картина трахеобронхита. При остром течении заболевания появляется одышка, боли в грудной клетке, гипертермия, озноб кашель с обильной слизисто-гнойно-кровянистой мокротой, потливость, похудание. Аускультативно прослушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы и реже шум трения плевры. При хроническом течении аспергиллы проникают глубже, образуя изъязвление слизистых оболочек бронхов. Пациенты жалуются на кашель с сероватой мокротой, кровохарканье, на запах плесени изо рта, недомогание, общую слабость. При прогрессировании процесса развивается фиброз легких [88, 110, 184].

В крови у этой категории лиц обнаруживают лейкоцитоз (до 23×10^9 /л), эозинофилию и увеличение СОЭ. Для окончательного диагноза исследуют мокроту, бронхиальный смыв, при септическом состоянии – кровь, биоптаты и ликвор. Прогностическое значение имеет обнаружение *Aspergillus spp.* в мокроте больного и выраженная нейтропения у пациентов с иммунодефицитным состоянием, показывающим прогрессирование заболевания [88, 277, 293].

Таким образом, микоплазменная пневмония сопровождается выраженным интоксикационным синдромом и тотальным и субтотальным поражением лёгочной паренхимы.

1.3.4. Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония проявляется сухим кашлем, гипертермией, выраженной одышкой при физической нагрузке и интоксикационным синдромом, диареей, снижением массы тела и потливостью в отличие от других

интерстициальных заболеваний лёгких [18, 19, 30]. В основном ПЦП встречается у лиц с иммунодефицитным состоянием [110, 111, 112, 131].

Пневмоцистоз чаще протекает в виде ОРЗ, обострения ХОБ, ларинготрахеита и интерстициальных пневмоний.

Окончательный диагноз ставится на основании обнаружения пневмоцистов и пенистого экссудата в мокроте и при исследовании бронхоальвеолярного лаважа [64, 103, 100, 111, 300].

Пневмоцистная пневмония чаще встречается при СПИДе (25%) и является частым осложнением у больных гемобластозами (49%) [49, 54, 79, 92, 109, 141, 164].

Клинические проявления при ВИЧ/СПИДе представлены в таблице 1.1 [147].

Таблица 1.1. - Клинические проявления при ВИЧ/СПИДе

Стадии заболевания	Клинические проявления	Соматическое состояние
I Лимфаденопатия	1. Клинические симптомы отсутствуют. 2. Генерализованная лимфаденопатия.	Физическая активность сохранена
II Ранняя	1. Снижение массы тела <10%. 2. Умеренные поражения кожи и слизистых оболочек. 3. Herpes zoster 4. Инфекции верхних дыхательных путей.	Физическая активность сохранена
III Переходная	1. Снижение массы >10%. 2. Диарея >1 мес. 3. Гипертермия >1 мес. 4. Кандидамикоз 5. Лейкоплазия 6. Туберкулёз лёгких. 7. Бактериальная инфекция.	Состояние тяжёлое
IV Терминальная стадия СПИД	1. Пневмоцистная пневмония. 2. Токсоплазмоз. 3. Диарея. 4. Герпетическое поражение кожи и внутренних органов. 5. Кандидоз внутренних органов 6. Септицемия. 7. Внелёгочный туберкулёз 8. ВИЧ-энцефалопатия.	Крайне тяжёлое Состояние

Из лабораторных методов исследований: повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови (>500 мг/дл) с ВИЧ указывает на присоединение ПЦП, тогда как нормальный уровень ЛДГ исключает присоединение этой патологии [17, 50, 56, 87, 92, 275].

Таким образом, интерстициальное поражение лёгких при иммунодефицитных состояниях характеризуется выраженным интоксикационным синдромом. Повышение ЛДГ в сыворотке крови (>500 мг/дл) с ВИЧ свидетельствует о присоединении ПЦП, тогда как нормальный уровень ЛДГ исключает присоединение этой патологии.

1.3.5. Микоплазменная пневмония

Микоплазменная пневмония — это острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Mycoplasma*. Занимая промежуточное положение между вирусами и бактериями, отличается отсутствием клеточной стенки и двойным делением, в результате чего происходит образование мельчайших зернистых структур. В связи с трудностями диагностики и отсутствием единых рекомендаций вопросы распространенности и смертности от микоплазменной пневмонии неоднозначны. Микоплазменная пневмония контагиозна и является частой причиной внебольничных пневмоний (5 и 45%), и чаще появляется в виде спорадических вспышек в конце осени и начале зимы среди молодой возрастной группы. По данным эпидемиологических исследований, на долю *M. Pneumoniae*, как возбудителя, приходится от 5 до 56% случаев заболевания. Заболевание передаётся воздушно-капельным и половым путем, от матери плоду во время родов [281].

Интерстициальная микоплазменная пневмония протекает с выраженным интоксикационным синдромом, продолжительной гипертермией, крупноочаговым, или тотальным поражением лёгочного интерстиция.

При микоплазменной пневмонии инкубационный период продолжается до двух недель. Основные клинические признаки микоплазменной пневмонии

включают проявления острой интерстициальной пневмонии:: постоянный, изнурительный, малопродуктивный сухой кашель, с продолжительностью до 2 недель, одышка, парестезии, сухость во рту, субфебрильная и фебрильная температура тела, недомогание, слабость, миалгия, першение в горле, осиплость голоса [248].

При микоплазменной пневмонии в периферическом анализе крови обнаруживают менее выраженный лейкоцитоз и повышение уровня СОЭ.

Для верификации диагноза применяют молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) и серотипирование (ИФА) [52].

Таким образом, микоплазменная пневмония сопровождается выраженным интоксикационным синдромом и тотальным и субтотальным поражением лёгочной паренхимы.

1.3.6. Вирусно-бактериальная пневмония

На современном этапе в связи с ростом иммунодефицитных состояний среди населения и с совершенствованием инновационных методов диагностики случаи вирусной пневмонии возрастают [13, 59, 99, 101, 191].

В последние годы увеличилась частота ассоциированных бактериальных и вирусных пневмоний. Если вторичная бактериальная флора присоединяется в ранние сроки гриппа, первые 3 дня заболевание начинает прогрессировать. При вирусно-бактериальной пневмонии гипертермия продолжается более 5 дней [14, 60, 106, 205, 284]

По литературным данным, гриппозная инфекция чаще ассоциируется с герпетической (62%) и цитомегаловирусной (28%) инфекциями. Вирусные пневмонии чаще всего осложняются в связи с перенесенным гриппом (А и В). Роль вирусной инфекции в развитии острого интерстициального пневмонита велика. Во время эпидемиологических и клинических показателей гриппа необходимо провести дообследование на интерстициальное поражение лёгких. Распространённость интерстициальных пневмоний при сезонном гриппе на

современном этапе отличается тенденцией к росту заболеваемости и смертности, как во всем мире, так и у нас в стране [26, 52, 57, 80, 99, 108, 207].

При вирусной пневмонии в отличие от бактериальных пневмоний интоксикационный синдром более выражен. Инкубационный период гриппа продолжается от 1-3 дней. Пациенты жалуются на повышение температуры тела, головные боли, сухой кашель или с прожилками крови, одышку, озноб, боль в глазном яблоке и в грудной клетке. Наиболее частыми осложнениями являются: абсцедирование, развитие экссудативного плеврита, полисегментарного, субтотального и тотального поражения лёгких [51, 84, 100, 254].

Интерстициальный пневмонит вирусной этиологии, по литературным данным, в 80% случаев отличается легким или скрытым течением, в 15% случаев – тяжелым течением и в 5% случаев - крайне тяжелым течением. Сначала болезнь прогрессирует в легкой форме или без каких-либо симптомов, и в результате развивается пневмонит. Больные жалуются на сухой кашель, одышку, головную боль, на повышение температуры тела, вялость, слабость, понижение артериального давления, покраснение глаз, рвоту, нарушение обоняния и вкуса, диарею, боль в горле, боли в мышцах. Появление аускультативно крепитирующих хрипов указывает на вовлечение легочного интерстиция. При прогрессировании заболевания развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [220, 255].

При появлении дыхательного ацидоза первыми симптомами являются головная боль и сонливость, тремор, миоклонические подергивания и двусторонние асинхронные движения пальцев вверх и вниз [160, 223, 224, 254].

При внедрении вирусов в альвеоциты, иммунная система активизируется и начинает бороться с вирусом. Цитокины продолжают высвобождаться, атакуя множество органов и систем. Цитокиновый шторм проявляется в виде гипертермии, тошнотой, рвотой, диареей, слабостью, миалгией, в крови снижается концентрация кислорода.

При вирусной пневмонии для верификации диагноза проводят забор образцов биологических материалов методом экспресс-тестирования и

полимеразной цепной реакцией (ПЦР), вирусологическим, иммунофлюоресцентным и серологическим исследованиями, определение димера, ферритина, билирубина, AlaT, AsAT, насыщенность крови кислородом является обязательным [150].

Тяжелое течение вирусно-бактериального пневмонита в большинстве случаев связано с резким увеличением уровня ферритина крови. Гиперферритинемия может привести к полиорганной недостаточности (патологиям поджелудочной железы, сердца и печени, головного мозга и т.д.). Ферритин (депо железа) участвует в тканевом дыхании и находится внутри гемоглобина. Гемоглобин является переносчиком кислорода. При гипоксическом состоянии ферритин компенсаторно увеличивается [33].

1.3.7. Интерстициальное поражение лёгких при различных формах лейкемии

Интерстициальное поражение лёгких при различных формах лейкемии и при миелодиспластическом синдроме является не только одним из осложнений, но и первым проявлением этого заболевания [249]. Поражения в легких чаще возникают непосредственно с токсическим влиянием самого опухолевого процесса, в результате применения цитостатических препаратов и присоединения нозокомиальной инфекции, грибковых поражений - аспергиллез, пневмоцистная 243, пневмония, кандидоз, реже – туберкулез [156].

При острых лейкозах интерстициальные поражения лёгких обнаруживаются чаще (65%), из них: НИП составляют 45%, СП – 17% и лейкоидная инфильтрация плевры – 3%. При лимфобластном лейкозе интерстициальное поражение лёгких встречается в 90% случаев, тогда как при миелобластном этот показатель составляет 62%. При ХМЛ встречаются случаи поражения плевры (29,4%) [156, 185].

Интерстициальная пневмония при лейкемии протекает тяжелее по отношению к бактериальной, и проявляется четырьмя синдромами: анемическим, гиперпластическим, геморрагическим, иммунодефицитным, и антибактериальная терапия при этом является неэффективной [64, 85].

Клиническая симптоматика отличается сухим кашлем, гиперпиретическим повышением температуры тела, ознобом, периодическим кровохарканьем, выраженной одышкой, болями в грудной клетке, проливной потливостью, прогрессирующей слабостью. Аускультативно на фоне ослабленного везикулярного дыхания прослушиваются локальные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. Обращает внимание увеличение лимфатических узлов при хроническом лимфолейкозе [43, 170, 280].

По мере прогрессирования степени анемии и тромбоцитопении, уровня бластемии и бластога костного мозга вероятность развития интерстициальной пневмонии увеличивается.

При остром лимфобластном лейкозе встречались случаи микоза толстой кишки [102, 178].

Таким образом, интерстициальное поражение лёгких при РФЛ является не только одним из осложнений, но и первым проявлением токсического влияния самого опухолевого процесса и применения цитостатических препаратов с присоединением нозокомиальной инфекции, грибковых поражений - аспергиллез, пневмоцистная пневмония, кандидоз, реже - туберкулез. Специфические лейкозные пневмониты в отличие от неспецифического интерстициального поражения лёгких протекают тяжелее и характеризуются анемическим, гиперпластическим, геморрагическим, иммунодефицитным синдромами и резистентны к антибактериальной терапии.

1.3.8. Саркоидоз лёгких

Саркоидоз лёгких – неинфекционное системное воспалительное заболевание, с аутоиммунным механизмом развития, отличающееся образованием гранулем и гомогенным двухсторонним увеличением бронхопульмональных и трахеобронхиальных лимфатических узлов средостения [151, 258].

Причина развития саркоидоза полностью не установлена. Существуют разные факторы риска развития саркоидоза: инфекционные (*Chlamydomphila*

pneumoniae), некоторые виды вирусов (вирус герпеса и гепатита С), вдыхание металлической пыли (алюминия, кобальта, меди, золота), сельскохозяйственная пыль, плесень, генетический и наследственный фактор [55, 303].

Различают 5 стадий саркоидоза лёгких: в стадии 0 – на рентгенограмме лёгких патологических изменений не выявляют, в стадии I – визуализируется увеличение лимфатических узлов средостения, в паренхиме лёгких патологических изменений не выявляют, в стадии II увеличение внутригрудных лимфатических узлов и выявляют поражение паренхимы лёгких, в стадии III – обнаруживают поражение лёгочного интерстиция без увеличения медиастинальных лимфоузлов, в IV стадии – формируются необратимые фиброзные изменения в лёгких [28, 29].

При саркоидозе лёгких, в основном пациенты жалуются на одышку, сухой кашель, боль в грудной клетке, боль в суставах и мышцах, периодическое повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, печени и селезёнки, поражение кожи в виде узловой эритемы, папулезное появление подкожных узелков, небольшие язвы, депигментацию или эритему, выпадение волос, конъюнктивит. При осмотре выявляют акрацианоз, отеки на нижних конечностях, увеличение печени, свидетельствующие о развитии недостаточности кровообращения. Аускультативно в лёгких прослушиваются жесткое дыхание, местами сухие хрипы [29].

При саркоидозе развитию пневмонита предшествует формирование гранулём. У пациентов с саркоидозом при развитии пневмонита формируется лимфоцитарная воспалительная инфильтрация в интерстиции лёгкого [77, 78].

Исследование клеточного состава БАЛ показывает повышение количества лимфоцитов, что подтверждает активность лимфоцитарного пневмонита [61, 200, 258].

Таким образом, интерстициальное поражение лёгких с дальнейшим развитием фиброза при саркоидозе обнаруживается уже при терминальной стадии заболевания.

1.3.9. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит относится к системным воспалительным заболеваниям соединительной ткани, характеризующимся симметричным поражением мелких суставов и эрозивно-деструктивным полиартритом, по не известной причине сопровождающимся аутоиммунными реакциями в организме. Интерстициальная пневмония является одним из внесуставных проявлений ревматоидного артрита, которые обусловлены аутоиммунным генезом или же токсическим поражением метотрексата и сульфасалазина [123, 124, 128, 129, 186].

Многие учёные подчеркивают, что при ревматоидном артрите в основном развиваются идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) в ассоциации с нетуберкулезными микобактериями, отличающиеся тяжелым течением и прогрессивным развитием фиброза в лёгких [23, 269, 270, 271].

При ревматоидном артрите интерстициальное поражение легких является одним из внесуставных проявлений, которые обусловлены токсическим поражением метотрексата и сульфасалазина.

При проведении КТВР было установлено, что интерстициальное поражение легких при РА составляет около 50%, именно это и является непосредственной причиной стойкой инвалидизации и летальности пациентов [3, 4, 10, 36].

Интерстициальное поражение лёгких у пациентов с ревматоидным артритом проявляется одышкой и сухим кашлем. Аускультативно прослушиваются крепитирующие хрипы [269].

В большинстве случаев существует несколько вариантов интерстициального поражения лёгких: обычная острая интерстициальная пневмония (ОИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП), острая эозинофильная пневмония, диффузное повреждение альвеол. На КТВР при НИП обнаруживаются двусторонние поражения лёгких по типу симптома «матового стекла», тогда как при ОИП видны двусторонняя, сетчатая деформация и «сотовые изменения». Следует отметить, что при идиопатической НИП прогноз более благоприятный и установлена высокая эффективность

противовоспалительных препаратов по отношению к идиопатической ОИП, где прогноз неблагоприятный и отличается резистентностью к проводимой терапии [5, 7, 73, 78, 79, 176].

Из лабораторных исследований крови наиболее информативным является повышение ревматоидного фактора и С-реактивного белка. Исследование ФВД у пациентов с интерстициальным поражением лёгких показывает рестриктивные изменения и снижение диффузионной способности легких [71].

В настоящее время диагностика интерстициального поражения легких при РА затруднительна, это диктует необходимость раннего выявления основных клинических проявлений заболевания [137].

Таким образом, интерстициальный пневмонит при РА отличается тяжелым течением и прогрессивным развитием фиброза в лёгких.

1.3.10. Диссеминированный туберкулёз лёгких

При милиарном и диссеминированном туберкулезе лёгких в анамнезе жизни устанавливают контакт с туберкулезными больными [62,75, 304]. Клиническая картина варьирует в зависимости от тяжести течения, клинических форм и развившихся осложнений. Клинические симптомы проявляются в виде бледности кожных покровов, субфебрильной температуры, кровохарканья, вялости, потливости, похудания, увеличения лимфатических узлов [53, 58, 59, 134, 199, 291].

В общем анализе крови у больных с туберкулёзом лёгких, ассоциированном с вирусно-бактериальной пневмонией, ВИЧ инфекцией, часто обнаруживаются анемия, умеренная лейкопения, лимфопения при длительном течении заболевания, при активном туберкулезе зачастую можно обнаружить лимфоцитоз [15, 21, 107, 114, 177, 244].

Рентгенологическая картина при туберкулезе легких варьирует в зависимости от формы, стадии и развившихся осложнений [141, 142, 148, 154, 291].

Бронхоскопическая картина имеет специфическую картину в виде гиперпигментации слизистых оболочек бронхов и выявления палочки Коха в промывных водах бронхов [44, 93].

1.3.11. Лимфогенный карциноматоз

В начальных стадиях лимфогенного карциноматоза болезнь характеризуется малосимптомным течением. При присоединении интерстициального поражения лёгких болезнь приобретает тяжёлое течение. Пациентов, прежде всего, беспокоит постоянная одышка, боль в грудной клетке, кашель с кровавой мокротой, лихорадка, прогрессирующая слабость, снижение массы тела, увеличение периферических лимфатических узлов [76, 252, 308].

В гемограмме обнаруживают анемию тяжёлой степени, лейкоцитоз со сдвигом влево, выраженное увеличение СОЭ. Для верификации диагноза смывы из бронхов, мокрота и биопсионный материал являются высокоинформативными [125, 279, 298, 299].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных доказывает, что клиническая симптоматика в том или ином конкретном случае схожа, но следует указать, что при лейкемическом, канцероматозном и пневмоцистном поражении интерстициальная болезнь протекает в крайне тяжёлом состоянии, сопровождающимся анемическим, гиперпластическим и иммунодефицитным синдромами. Прогностическая значимость интерстициального поражения лёгких весьма велика и раннее врачами первичного звена очевидно недооценивалась.

1.4. Рентгенологические изменения при интерстициальных поражениях лёгких

При остром течении ГП на КТВР обнаруживают симптома «матового стекла» и околосоудистые инфильтраты, при подостром течении – мелкоочаговые диссеминации, тогда как при хроническом течении –

обнаруживают фиброз, нарушения архитектоники лёгких в виде «сотового лёгкого», кистозные изменения, бронхоэктазы [96, 97, 98, 168, 169]. При всех вариантах ГП наиболее чаще увеличиваются бифуркационные и паратрахеальные лимфатические узлы [103].

При микоплазменной пневмонии рентгенологические признаки появляются после клинических проявлений. В ранних стадиях появляется прикорневая интерстициальная инфильтрация, далее следуют обширные долевые инфильтраты в виде «матового стекла». На КТВР при микоплазменном пневмоните обнаруживают усиление легочного рисунка, двусторонние воспалительные инфильтрации, а также интерстициальные изменения [131, 227].

При саркоидозе лёгких интерстициальное поражение лёгких проявляется в виде множественных мелких очагов, распространяющихся вдоль костальной плевры и бронхососудистого пучка, а также гомогенного увеличения лимфатических узлов средостения. Интерстициальные изменения и фиброз, в основном, локализуются на уровне верхней и средней долей правого лёгкого [168, 169, 180, , 281307].

Интерстициальное поражение лёгких при аспергиллёзе на КТ проявляется в виде полостей с размерами от 3 до 5см, заполненных содержимым однородной плотности. В начальных стадиях аспергиллёза визуализируется симптом «феномена матового стекла», в тоже время при прогрессировании процесса обнаруживается слияние очагов с формированием обширных зон уплотнения и ателектаза.

Интерстициальное поражение лёгких при ревматоидном артрите характеризуется развитием интерстициального пневмонита, экссудативного плеврита, ревматоидных узелков и пневмокониоза. В ранних стадиях заболевания на КТ визуализируется усиление интерстиция легких, затем обнаруживается симптом «матового стекла», с явлениями пневмонита в нижних долях. При хронизации процесса формируются рентгенологические проявления легочного фиброза в виде «сотового лёгкого» [166, 170, 176].

При пневмоцистной пневмонии клинический диагноз устанавливается на основании цифровой рентгенограммы и компьютерной томографии высокого разрешения в виде снижения прозрачности легочной паренхимы по типу «феномена матового стекла» при острой стадии заболевания, при хронизации процесса обнаруживают присоединение очагов инфильтрации, формирование «сотового легкого». Встречаются случаи пневмоторакса и образования полостей [165, 177, 183].

При раннем интерстициальном поражении лёгких при вирусных инфекциях (А и В) на КТВР на ранних стадиях обнаруживают симптом «матового стекла» — снижение прозрачности легочной паренхимы с различным рисунком сосудов и бронхов на этом фоне, появление инфильтратов указывает на присоединение вторичной инфекции. Частичное спадание лёгких или утолщения их перегородок, что свидетельствует о пневмоните и быстром прогрессировании патологического процесса с интерстициальным поражением лёгких [186, 191, 202].

При лимфогенном канцероматозе лёгких на рентгенограмме на фоне интерстициального поражения обнаруживают множественные мелкие очаги (от 0,2 до 1,4 см) инфильтрации, наличие линии Керли (междольковые перегородки, появляющиеся за счет отека междольковых перегородок), наличие жидкости в плевральных полостях, увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения. В результате инфильтрации лимфатических сосудов опухолевыми клетками развивается ателектаз и обструктивный пневмонит [25, 157, 165, 182].

Окончательный диагноз ставится на основании результатов открытой биопсии [308].

Рентгенологическая картина при милиарном и диссеминированном туберкулезе лёгких схожа с другими интерстициальными заболеваниями лёгких и отличается более четким расположением инфильтратов по легочным полям, чем при других интерстициальных заболеваниях лёгких. У этой категории лиц обнаруживают позитивную серологическую и кожную реакцию с туберкулезным антигеном. На КТВР визуализируются неровное увеличение плотности легочной паренхимы, различные очаги инфильтрации различного размера с нечеткими

контурами, уплотнение междольковых перегородок, увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения [69, 74, 87, 208, 257].

При лейкоэмическом пневмоните интерстициальные и очаговые изменения развиваются в ранних стадиях лейкемии. Рентгенологическая картина проявляется в виде мелких и крупных очаговых теней, выраженного утолщения междольковых перегородок и увеличения медиастинальных лимфатических узлов, развития сливающихся инфильтратов на фоне лейкоэмической инфильтрации. В отдельных случаях выявляют выпот в плевре и в перикарде [192, 199, 200, 267].

Таким образом, интерстициальные заболевания лёгких характеризуются схожестью как клинических, так и рентгенологических данных. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо тщательно анализировать анамнестические данные, клиническую симптоматику, интерпретировать лабораторные и рентгенологические данные. Для окончательной верификации диагноза необходимо мультидисциплинарное направление с вовлечением соответствующих специалистов.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Работа проведена на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино на базе терапевтических отделений Государственного учреждения «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан» (ГУ НМЦ РТ) в период с 2013 по 2020 гг.

В исследование вошли 616 пациентов с ИЗЛ, в возрасте от 18 до 73 лет, поступивших в терапевтические отделения ГУ НМЦ РТ.

Распределение больных с ИЗЛ по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких по полу и возрасту

Пол	Возраст, n=616											
	18-28 n=125		29-39 n=143		40-50 n=147		51-61 n=114		62-73 n=87		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж.	93	15,1	93	15,1	97	15,7	79	12,8	63	10,2	425	69,0
Жен.	32	5,2	50	8,1	50	8,1	35	5,7	24	3,9	191	31,0

Как видно из таблицы 2.1, в основном, преобладали пациенты мужского пола в возрасте от 40-50 лет.

На догоспитальном этапе пациенты с ИЗЛ лечились ошибочными диагнозами: пневмония (40,9%), бронхопневмония (42,3%), туберкулёз лёгких (13,5%) (таблица 2.2).

Продолжительность течения ИЗЛ в динамике заболевания составляла от 1 месяца до 2,5 лет.

Таблица 2.2. – Выставленные клинические диагнозы пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких на догоспитальном этапе

Клинический диагноз, выставленный на догоспитальном этапе	ИЗЛ, n=616	
	абс.	%
Пневмония	250	40,5
Бронхопневмония	303	49,0
Туберкулёз лёгких	50	8,1
Бронхиальная астма	13	2,1

Из общего количества пациентов (n=616), страдающих ИЗЛ, жителями села оказались 423 чел. (68,6%), города – 193 (31,3%). Жители села, страдающие ИЗЛ, почти в 2 раза преобладают над жителями, проживающими в городе (рисунок 2.1).

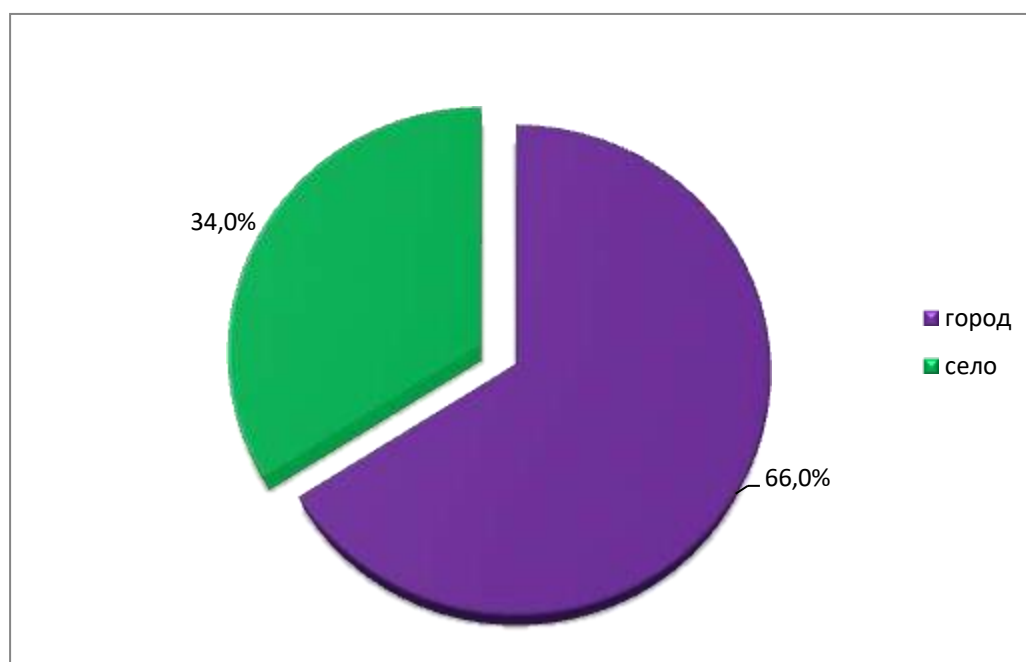


Рисунок 2.1. - Распределение пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких в зависимости от места проживания

Критерии включения: гиперсенситивная пневмония, идиопатический фиброзирующий альвеолит, лейкоэмический пневмонит, пневмоцистная

пневмония, интерстициальный пневмонит при микоплазменной и вирусно-бактериальной инфекции, ревматоидном артрите, аспергиллёзе и саркоидозе.

Критерии исключения: интерстициальный пневмонит при коронавирусной инфекции, при туберкулезе легких, карциноматозе, врожденных пороках сердца, хирургических патология легких, несогласие пациентов.

Верификация диагноза ставилась на основании классификации ИЗЛ, принятой МКБ-10 (код-J84.1).

2.2. Методы исследования

Для верификации диагноза ИЗЛ проведены комплексные клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клиническое обследование включало выяснение общего состояния и положения больного, внешний осмотр кожи и слизистых оболочек, опрос анамнестических данных больного с установлением аллергологических и профессиональных вредностей, а также условия жизни; состояние кардиореспираторной, мышечной и опорно-двигательной системы, лимфатических узлов.

Основные клинические симптомы ИЗЛ оценивали в баллах: кашля, одышки, наличия крепитации или хрипов, отраженные в кумулятивном индексе (КИ). Кашель не беспокоит - 0 баллов; кашель беспокоит – 1 балл. Степень ограничения активности определяли по балльной системе: незначительное ограничение активности – 0 баллов, умеренное ограничение активности - 1 балл, значительное ограничение активности - 2 балл. Аускультативная картина: наличие везикулярного дыхания, хрипов нет – 0 баллов; наличие крепитирующих или сухих хрипов – 1 балл.

Всем пациентам определяли толерантность к физической нагрузке. Каждые 3 часа после завтрака проводили тест 6 минутной ходьбы [30 м] и регистрировали пройденное расстояние. Если пациент прошёл 550 метров – то

это норма, если прошёл от 426 до 550 – то I ФК, от 301– 425 – II ФК, от 151-300 – III ФК и менее 150 – IV ФК.

Для исследования микробиологической структуры мокроты утром натошак забирали мокроту в специальные флаконы и в течение 2-х часов отправляли в лабораторию. Полученную мокроту после предварительного десятикратного разведения на физиологическом растворе вносили на кровяную питательную среду.

Методом Циля-Нильсена проведено микроскопическое исследование мокроты для выявления КУМ и ПЦР исследование на аппарате «GeneXpert» (в РЦБТ).

Проводили общеклинические и биохимические методы исследования крови. Форменные элементы (эритроцитов, лейкоциты, тромбоциты) определяли в камере Горяева. Для исследования периферического анализа крови, кровь была взята утром натошак из безымянного пальца. За 1-2 дня до взятия крови приём любой пищи и алкоголя, а также жирной и жареной пищи был запрещен, но приём воды был разрешен, в связи с тем, что на показатели крови не влияет. Пациентам накануне был рекомендован легкий ужин и хороший отдых, тяжёлые физические нагрузки исключались.

Методом непрямой иммунофлюоресценции определяли нуклеиновые кислоты при диагностике ВИЧ (ПЦР диагностика) (в «Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИДом»).

Диагностику аспергиллёза лёгких проводили с использованием теста *Aspergillus*, в сыворотке крови индекс галактоманна выше 0,5 и в бронхоальвеолярном смыве выше 1,0 имеет диагностическую значимость.

Исследование ДНК микоплазмы проводили методом ПЦР.

Pneumocystis jirovecii определяли в сыворотке крови (антитела класса IgG и IgM) методом ИФА.

Определение антигенов вирусов (А, В, простого герпесвируса и ЦМВ) проводили методом ПЦР исследования (экспресс-тест).

Для определения ревматоидного фактора использовали сыворотку крови и РФ-латексный реактив, содержащий человеческий IgG.

Аллергологическое исследование проводилось с учётом: аллергологического анамнеза с заполнением карты учета, использовали неинфекционные аллергены: пыльца растений, бытовые и пищевые аллергены. Проводили кожные пробы, используя стандартные аллергены производства Московского научно-исследовательского института.

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови (ЗАО «ДИАплюс», Москва).

Оценка результатов полуклонического метода ИФА при индикации аллерген-специфических IgE в исследуемой сыворотке и соответствие анализа классам РАСТ <0,35 - не определяется, 0,35- 0,7 низкое (+); 0,7-3,5 – умеренно высокое (++); 3,5-17,5 – высокое (+++); >17,5 – очень высокое (++++).

Проводили определение антигенов вирусов простого герпесвируса в мокроте методом ПЦР-исследования и серологического исследования специфических антител IgM, и IgG к вирусу герпеса и ЦМВ иммуноферментным анализом (у 15 чел. (19,4%) и 17 чел. (27,0%)).

Иммунологическое исследование в каждой группе проведено у 5 пациентов с острым и хроническим периодом ГП, ИФА и РФЛ, ВБП (всего 30 чел.). Иммунологическое исследование проводилось путём определения количественного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [Осипов С.Г., 1981].

Иммунологическое исследование проводилось путём определения количественного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Осипов С.Г., 1981; Т.И. Келина с соавт., 1986) и содержание эозинофилов в крови (Wahn V., 1987).

Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с применением моноспецифических антисывороток (1963). Иммуноферментный анализ базируется на основании реакции антиген-антитело. Применяли ячеечные полистироловые планшеты с

неглубоким дном, с емкостью 300 мкл. До начала взятия анализа раствором антигена (возбудителя) планшеты сенсibiliзирoвали. Как правило, антигены фиксировались на поверхность планшеты. Нефиксированные зоны антигеном прикрывали покрыванием раствора сывороточного альбумина. Ячейки заполнялись исследуемым материалом в разных разведениях, придерживали в течение 30 минут для лучшего сцепления. В результате чего формировался устойчивый комплекс антиген и антител. Оставшийся материал был очищен, и обработан буфером. Далее ячейки были наполнены раствором конъюгата.

Методом непрямой иммунофлюоресценции у больных ИЗЛ в стадии обострения и ремиссии определяли показатели клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов в сыворотке крови).

Рентгенодиагностику легких проводили в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре (Виннер М. Г., Гольдельман А. Г., Краева С. Л., 1992).

Проведены цифровая рентгенодиагностика лёгких (Philips, Германия) и КТВР на аппарате "Toshiba".

Для проведения КТВР требовались определенные требования: пациент принимал горизонтальное положение, область грудной клетки была освобождена от одежды и металлических изделий, другие части тела закрывали защитным материалом.

Степень поражения лёгких определяли с учётом тяжести течения ИЗЛ: при лёгком течении заболевания на КТВР обнаруживают только симптом «матового стекла» с размерами не более 3см; при среднетяжелом течении ИЗЛ наблюдаются единичные слияния между собой феномена «матового стекла» с поражением лёгочной ткани от 25 до 50%; при тяжёлом течении заболевания на фоне феномена «матового стекла» обнаруживают прогрессирование фиброзных изменений с привлечением более половины лёгочной паренхимы; при крайне тяжёлом течении объём поражения легочной паренхимы составляет более 75%, при наличии чаще левостороннего экссудативного плеврита.

Для верификации диагноза «лейкемия» проводили цитологическое

исследование костного мозга методом стеральной пункции. Стеральную пункцию проводили лёжа в горизонтальном положении, кожные покровы в область прокола обеззараживали раствором 96% спирта. С одноразовой иглой Кассирского пунктировали в средней трети грудины на уровне 3-4 межреберья и 10 граммовым шприцом извлекали 0,5 мл костного мозга. После вытягивания костного мозга, закрывали стерильной марлевой салфеткой. Полученный костный мозг наносили на предметное стекло и отправляли на гистологическое исследование.

Методом спирографии (спирометром «МАС-1») исследовали вентиляционную функцию лёгких. Исследование проводили рано утром натощак, после 10-15 минутного отдыха. До проведения (за 1 час) исследования больному рекомендуется отказаться от употребления кофе, лекарственных препаратов, алкоголя и курения, одежда больного должна быть свободной, без стеснения, чтобы он легко мог двигаться. Предварительно перед проведением исследования ФВД определяли рост и массу тела.

Просили больных сделать глубокий вдох и прекратить дыхание, затем медленно выдохнуть. Еще раз просили больных усиленно выдохнуть для получения дополнительного объема выдоха и регистрации ЖЕЛ. Далее пациенты делали усиленный глубокий вдох для регистрации показателя ФЖЕЛ. Это процедура повторяется неоднократно. Обструктивным типом дыхания считался расстройство дыхания вследствие нарушения прохождения воздуха по бронхам. Определяли ЧД, ЖЕЛ; ФЖЕЛ; объем ОФВ1; отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; РД; объемную форсированную скорость выдоха. Рестриктивный тип дыхания характеризовался снижением легочной ткани к растяжению при дыхании. Смешанный тип дыхания отличался одновременной регистрацией обструктивных и рестриктивных расстройств.

Для исследования показателей свёртывания крови определяли: время свертывания крови по Сухареву; время рекальцификации плазмы по Бергергоф-Рока, протромбиновый индекс и тромбиновое время, по Сирмаи, толерантность плазмы к гепарину по Сигу, концентрация фибриногена гравиметрическим

методом по Рутбергу с модификацией расчета по Котовщиковой и Федоровой, вязкость крови определяли на анализаторе крови реологическом АКР (Россия), при скорости сдвига 3-300 с:

Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) проведено среди 70 пациентов с хроническим течением ГП, у 92 пациентов с ИФА и у 18 пациентов РФЛ. Проводили фибротрахеобронхоскопию натошак с помощью фибробронхоскопа Olympus BF. Проводили цитологическое исследование бронхиального лаважа (БАЛ). Исследование БАЛ проводили фибробронхоскопом в положении сидя. Цитологическое исследование (альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы) БАЛ проводили с использованием объектива. Транс-бронхиальная биопсия проведена для клеточного и гистологического исследования материала.

Для цитологического исследования БАЛ предварительно трижды промывали слизистые бронхов с подогретым до 37 градусов физиологическим раствором (50,0), затем каждая порция была очищена с помощью электроотсоса. Для цитологического исследования бронхоальвеолярный смыв (10,0) профильтровали через стерильную марлю и сохранили в центрифужной пробирке. Жизнеспособность альвеолярных макрофагов определяли следующим образом: на часовом стекле семь капель отфильтрованной лаважной жидкости перемешали с одной каплей 1% трипанового синего. Через 5 минут эту массу вводили в счетную камеру Горяева. Жизнеспособные макрофаги оказались неокрашенными, тогда как нежизнеспособные клетки покрывались трипановым синим.

Цитологическое исследование проводили, заполняя счетную камеру отфильтрованным смывом. Методом центрифугирования со скоростью 1500 оборотов в минуту при комнатной температуре не менее 10 мин определяли цитологию бронхоальвеолярного смыва (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы). Далее полученный осадок высушивали на свежем воздухе в течение 4 минут, затем окрашивали метиловым спиртом по методу Романовского.

В бронхоальвеолярном лаваже *Aspergillus fumigatus* были выявлены с ПЦР тест-системой.

Транс-бронхиальную биопсию легких проводили натошак по показаниям под местной анестезией в положение лежа на спине, с последующим гистологическим исследованием биоптата. Фибробронхоскоп вводили через нос и специальными щипцами брали кусочек ткани из различных областей патологического очага.

Состояние кардиоваскулярной системы определяли методом электрокардиографии, эхокардиографии и доплерографии. ЭКГ исследование проведено на аппарате «CardiofaxECC» – 9320 ОК (Япония, 2005).

Оценивали биоэлектрическую активность миокарда, степень нарушений ритма и проводимости, ишемических поражений миокарда, гипертрофических изменений в желудочках, нарушения интервалов - PQ, QRS, увеличение острия зубцов PII, III, aVF, их деформацию.

Эхокардиографию проводили на аппарате эхокардиограф «Phillips 8D-800» (Германия) с синхронным использованием доплер-кардиографии.

Методом доплерэхокардиографии определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (Yock P.G. и Popp R.L., 1984).

Систолическое давление легочных артериях считалось нормальным – от 12 до 15 мм. рт. ст., диастолическое – от 7 до 9 мм. рт. ст.

Ультразвуковое исследование лёгких проводилось с помощью аппарата –Sonostar SS-7" (2013г), а периферических лимфатических узлов – на аппарате Siemens-Acuson S2000. При ультразвуковом исследовании толщина сканирования достигала до 5 см. При ультразвуковом исследовании получали диагностические ценные сведения за короткий отрезок времени: интерстициальное поражение лёгких и пневмоторакс локализовались спереди, плевральная жидкость в задних отделах грудной клетки.

Величину насыщения венозной крови кислородом (сатурацию) определяли пульсоксиметром. Показателями сатурации в пределах нормы считался уровень SpO2 от 96-до 100%. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени считалась при

снижении сатурации от 94% до 90%; при ДН II степени уровень SpO₂ снижался от 89%-75%, уровень SpO₂ менее 60% считался гипоксической комой.

Все пациенты осмотрены соответствующими специалистами, соблюдая междисциплинарный подход (кардиолог, инфекционист, гематолог, онколог, ревматолог).

Статистический анализ. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием ПК и пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде их среднего значения (M) и его ошибки (m), качественные показатели представлены в виде абсолютных значений с вычислением процентов (%). Парные сравнения между количественными показателями в группах оценивались по U-критерию Манна-Уитни, а между качественными показателями - по критерию χ^2 , включая поправку Йетса и очный критерий Фишера. Для множественных сравнений в количественных группах использовался H-критерий Краскела-Уоллиса, в качественных - критерий χ^2 для произвольных таблиц. Значимость корреляционной связи оценивалась по Спирмену. При уровне $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза.

Глава 3. Результаты комплексных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования больных

3.1. Этиологическая структура и частота встречаемости интерстициальных заболеваний легких у пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан за 2013-2020 гг

Этиологическая структура и частота пациентов с ИЗЛ варьировала по-разному. Из 616 пациентов с ИЗЛ гиперсенситивная пневмония (ГП) (133 чел.; 21,5%) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) (125 чел.; 20,2%) и микоплазменная пневмония (МП) (123 чел.; 20,0%) диагностированы чаще; интерстициальное поражение лёгких при различных формах лейкемии (РФЛ) (77 чел.; 12,5%) (ОЛЛ n=44; ОМЛ =33), вирусно-бактериальная пневмония (ВБП) (63 чел.; 10,2%) занимали второе место, тогда как остальные ИЗЛ встречались достаточно редко: пневмоцистная пневмония без ВИЧ инфекции (ПЦП) (43 чел.; 7,0%); при саркоидозе лёгких (СЛ) (21 чел.; 3,4%), при аспергиллёзе (АС) (17 чел.; 2,7%), ревматоидном артрите (РА) (14 чел.; 2,2%). В качестве группы контроля использованы 35 пациентов с обычной бронхопневмонией, сопоставимых по возрасту и полу (с мелкоочаговыми диссеминациями в нижних и средних отделах легких, с ограниченными поражениями). Структура распределения больных с ИЗЛ представлена на рисунке 3.1.

Как видно на рисунке 3.1, из 616 пациентов с ИЗЛ ГП, ИФА и МП выступали на первый план. РФЛ (ОЛЛ n=44; ОМЛ n=33), ВБП занимали второе место, тогда как остальные нозологические формы встречались довольно редко.

В свою очередь, больные с ГП и ИФА по течению распределены: с острым течением (73 чел.; 55,0% и 33 чел.; 26,4%) и хроническим течением (60 чел.; 45,0% и 92 чел.; 73,6%). Среди пациентов с ГП и ИФА подострого течения не было.

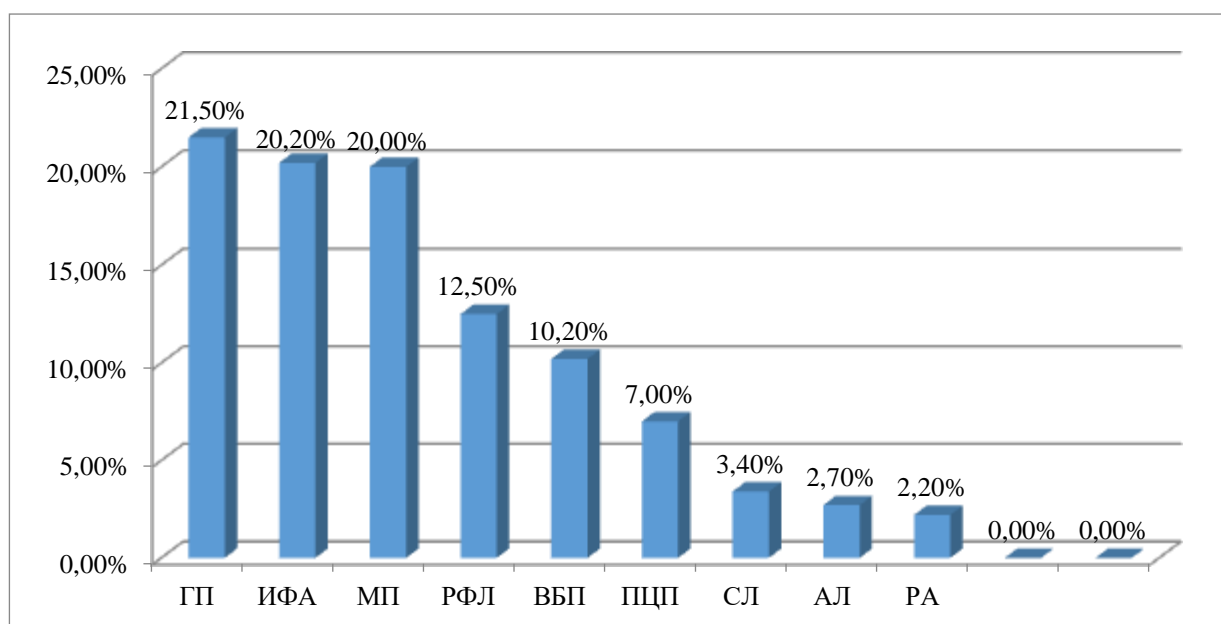


Рисунок 3.1. - Структура распределения больных с ИЗЛ

Пациенты ЭАА и ИФА в зависимости от течения заболевания представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Распределение больных с ИЗЛ в зависимости от течения заболевания

Течение заболевания	ИЗЛ				P
	ГП n=133		ИФА n=125		
	абс.	%	абс.	%	
Острое	63	45,1	33	26,4	<0,001
Хроническое	70	52,6	92	73,6	<0,001
Всего	133	100,0	125	100,0	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между пациентами с ГП и ИФА (по критерию χ^2)

Как видно из таблицы 3.1, основную массу обследованных больных составили пациенты с острым течением ГП и хроническим течением ИФА.

Острое течение заболевания у пациентов с ГП в 1,7 раза превалировало по отношению к лицам с ИФА, тогда как хроническое течение заболевания у пациентов ИФА почти в 2 раза (1,9) превалировало над больными с ГП.

Таким образом, в основном, среди обследованных ИЗЛ, пациенты с острым течением ГП и хроническим течением ИФА преобладали.

3.2. Основные факторы риска, способствующие возникновению интерстициальных заболеваний легких с учётом региональных особенностей Республики Таджикистан

Хотя этиологические факторы ИФА до конца не выяснены, в его развитии играют роль генетическая предрасположенность, вирусы, экологические и профессиональные вредности, длительный контакт с древесной и металлической пылью, различными химическими веществами, например, асбестом, силикатами; курение. Основными этиологическими факторами ГП являются сенсibilизации к домашней пыли, растительным, органическим, пищевым, грибковым и лекарственным агентам [77].

Результаты наших исследований показали, что факторами риска развития ГП в РТ явились (полиаллергия): хлопковая пыль (50,3%), запах сена (35,3%); мучная (32,3%), зерновая (25,3%) и домашняя пыль (6,0%); опилки древесины (11,2%); пшеница (5,2%), шерсть животных (3,7%) и цемент (11,1%). Из пищевых продуктов при ГП яйца (35,3%), мёд (32,3%), молоко (32,3%), рис (20,3%), кофе (19,4%) занимали особое место.

Развитию лекарственных аллергических альвеолитов при ГП способствовали антибиотики пенициллинового ряда (14,2%), сульфаниламиды (5,2%), антигельминтные препараты (5,2%).

У пациентов с ИФА из химических агентов - стекло (4,8%), асбест (1,6%), цемент (1,6) и керамика (4,0%) явились пусковым механизмом в развитии ИФА, тогда как в 72,0% случаев причины ИФА остались неизвестными.

Таким образом, факторами риска развития ГП в РТ явились: хлопковая пыль, запах сена, мучная, древесная, зерновая и домашняя пыль; пищевые и лекарственные аллергены, тогда как при ИФА этиологический фактор, хотя

остаётся невыясненным, химические агенты и силикаты явились пусковым механизмом в развитии ИФА.

Факторы риска развития острых форм ИЗЛ в Республике Таджикистан представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Факторы риска развития острых форм гиперчувствительного пневмонита и идиопатического фиброзирующего альвеолита в Республике Таджикистан

Происхождение	ГП n=133		ИФА n=125	
	абс.	%	абс.	%
Растительный:				
Хлопчатник	67	50,3	-	-
Сено	47	35,3	-	-
Мука	43	32,3	-	-
Зерно	16	12,0	-	-
Опилки древесины	15	11,2	-	-
Домашняя пыль	8	6,0	-	-
Пшеница	7	5,2	-	-
Шерсть животных	5	3,7	-	-
Пищевые агенты:	47	35,3	-	-
Яйца				
Мёд	43	32,3	-	-
Молоко	43	32,3	-	-
Рис	27	20,3	-	--
Кофе	26	19,4	-	-
Лекарственные:			-	-
Антибиотики пенициллинового ряда	19	14,2		
Бисептол	7	5,2	-	-
Антигельминтные	7	5,2	-	-
Вирусы:				
Цитомегаловирус	-	-	2	1,6
герпетический (опоясывающий лишай)	-	-	3	2,4
вирус гепатита С	-	-	1	0,8
Химические:			2	1,6
Асбест				
Силикаты:			6	4,8
Стекло				
Цемент	7	5,2	2	1,6*
Керамика	-	-	5	4,0
не известной причины	-	-	104	83,2

Примечание: $p > 0,05$ - статистическая значимость различия показателей между пациентами с ГП и ИФА (по точному критерию Фишера)

Методом анкетирования установлен профессиональный генез в некоторых ИЗЛ, как ГП, ИФА и МП (в таблице 3.3).

Таблица 3.3. - Основные профессиональные вредности, обуславливающие развитие ИЗЛ у работников сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности

Сфера деятельности	Всего n=381 (из n = 616 ИЗЛ)					
	ГП, n=133		ИФА, n=125		МП, n=123	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопкоробы	67	50,3	-	-	19	15,2***
Работники хлопкоочистительного завода	27	20,3	-	-	-	-
Зерноводы	23	17,2	-	-	-	-
Обработчики древесины	15	11,2	-	-	23	18,4
Работники хлебопекарни	7	5,2	-	-	-	-
Работники мебельной фабрики	5	3,7	-	-	-	-
Пастухи (пастбища)	6	4,5	-	-	-	-
Работники цементного завода	7	5,2	2	1,6	-	-
Разнорабочие	6	4,5	-	-	-	-
Работники стеклорезного цеха	9	6,7	6	4,8	-	-
Работники по производству керамики	5	3,7	5	4,0	-	-
Безработные	29	21,8	92	73,6***	73	58,4

Примечание: *** $p < 0,001$ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе ГП (по критерию χ^2)

Как видно, ГП в РТ встречалась чаще всего у хлопкоробов (67 чел.; 50,3%), у лиц, работающих на хлопкоочистительных заводах (27 чел.; 20,3%), среди зерноводов (23 чел.; 17,2%), работающих на пастбище (6 чел.; 4,5%), в хлебопекарне (7 чел.; 5,2%), на мебельной фабрике (5 чел.; чел.; 3,7%), на цементном заводе (7 чел.; 5,2%), в стеклорезном цехе (9 чел.; 6,7%), в производстве керамики (5 чел.; 3,7%). Обработкой древесины чаще всего

занимались пациенты с ГП и МП (15 чел.; 11,2 % и 23 чел.; 18,4%). Пациенты с ИФА работали в стеклорезном цехе (6 чел.; 4,8%), в производстве керамики (5 чел.; 4,0%). Среди пациентов с ГП, ИФА и МП встречались случаи среди безработных (21,8%; 73,6%; 58,4%).

Таким образом, промышленные аллергены могут оказать негативное влияние на состояние органов дыхания у пациентов с ГП, тогда как у больных с ИФА возможно стекло и керамика являлись пусковым механизмом в развитии заболевания, и в большинстве случаев причина болезни оставалась не известной.

Клинический пример.

Больная В., поступила в приёмный покой ГУ НМЦРТ в тяжёлом состоянии с жалобами на сухой кашель, приступы удушья, одышку, учащенное сердцебиение, головные боли, слабость. Со слов матери пациента во время уборки в комнате и после встряхивания пуховой подушки начали беспокоить чиханье, покраснение глаз и приступы удушья.

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски, акроцианоз, астенического телосложения, периферические лимфатические узлы не пальпируются, отёков нет.

В лёгких с двух сторон прослушивались сухие свистящие хрипы. ЧД-27.

Сердечные тоны приглушены, тахикардия до 110 в минуту. АД-115/80 мм.рт.ст.

Живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Была проведена КТВР и было обнаружено понижение прозрачности легочной паренхимы в виде симптома «матового стекла».

В приёмном покое была оказана медицинская помощь: эуфиллин 2,4%-10,0+ раствор натрия хлорида 0,9%-200,0+дексаметазон 8мг, клексан 0,4 под кожу вокруг пупка.

Затем пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУНМЦРТ.

В гемограмме: эр. - 4900 00, Hb 157,0 г/л. Лейкоциты - 9 000; эозинофилы - 7%; нейтрофилы - 47%; лимфоциты - 30%, моноциты - 5%. СОЭ – 25 мм/час. IgE - 255 МЕ/мл.

ВСК – начало – 1, конец – 2; Д- димер- 700; фибриноген – 5,0.

В общем анализе мочи: удельный вес - 1010, белок - 0,033%, лейкоциты 5-6 в поле зрения.

Исследование вентиляционной функции лёгких: зарегистрирован рестриктивный тип нарушений.

На ЭКГ выявлено снижение процессов реполяризации, синусовую тахикардию, признаки перегрузки правого предсердия.

На ЭхоКГ признаки перегрузки на правые отделы. ФВ – 57.

Сатурация (SpO₂) – 79.

От проведения БАЛ пациентка отказалась.

Был поставлен диагноз: Гиперчувствительный пневмонит, астматический вариант. ДН II стадия.

Таким образом, этот клинический пример показывает, что домашняя пыль и пыльца куриного пуха являются сильным аллергическим фактором в развитии гиперчувствительного пневмонита и бронхоспастического синдрома.

Другой клинический пример.

Больная И., 1957г.р., жительница района Джамолiddин Балхи. В сентябре месяца 2018 году была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУНМЦРТ с диагнозом «Бронхопневмония» с жалобами на кашель со слизистой мокротой, учащенное сердцебиение, периодические приступы удушья и повышение температуры тела, на одышку, отёки на нижних конечностях, общую слабость.

Из анамнеза заболевания выяснилось, что болеет в течение 1,5 года. Из анамнеза выяснилось, что она работает в бане, где всегда наблюдаются влажные условия и запахи бытовой химии (чистящие и моющие средства, а также шампуни).

Пациентка в амбулаторных условиях по месту жительства неоднократно получала антибактериальную (цефтриаксон, цефазолин, меркацин), отхаркивающую и бронхолитическую терапию с кратковременным эффектом. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски. Акрацианоз. Лимфоузлы не увеличены. Отеки на нижних конечностях.

В лёгких с двух сторон в нижних долях прослушиваются крепитирующие хрипы. Сердечные тоны приглушены, тахикардия до – 93 ударов в минуту.

Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный.

В общем анализе крови: Hb - 145 г/л, лейкоциты $12,0 \times 10^9$ /л со сдвигом влево, до 18% палочкоядерных, 7% эозинофилов. СОЭ – 23 мм/час.

IgE - 233 МЕ/мл. ВСК – начало – 1,7, конец – 2,5; Д- димер- 650; фибриноген – 5,3;

Общий анализ мочи без патологии.

На КТВР визуализировалось увеличение межальвеолярных перегородок, картина «сотового легкого».

Исследование функции внешнего дыхания показало, рестриктивный тип нарушений.

На ЭКГ обнаружено снижение процессов реполяризации, синусовая тахикардия, признаки гипертрофии ПЖ, отклонение ЭОС вправо, остроконечного зубца R и легочной гипертензии.

На ЭхоКГ признаки гипертрофии правого желудочка и лёгочной гипертензии. ФВ – 60.

Сатурация (SpO₂) – 88. БАЛ исследование не проведено из за наличия одышки и периодических приступов удушья.

Был поставлен предварительный диагноз: «Экзогенный аллергический альвеолит, хроническое течение. Cor – pulmonalis, субкомпенсированное течение».

Больная начала получать ГКС, отхаркивающие, антикоагулянты. Общее состояние на 7 день несколько улучшилось: приступы удушья исчезли, уменьшилась одышка и сердцебиение, температура тела нормализовалась.

Но в КТВР развившийся симптом «сотового лёгкого» оставался без изменений.

Таким образом, у пациентки с отягощенным аллергологическим анамнезом в результате длительного времени контакта с бытовыми химическими средстами развивалось хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита с нарушением архитектоники паренхимы лёгких.

3.3. Сравнительный анализ ведущих клинических симптомов интерстициальных заболеваний легких

Клиническая картина ИЗЛ индивидуальна и зависит от её формы, длительности и частоты воздействия провоцирующего фактора [11, 14, 283].

По клиническому течению выделяют 3 формы ГП и ИФА: острое, подострое и хроническое течение [35].

При остром течении ИФА – летальность встречается через 1/5-2 года после появления первых клинических симптомов заболевания; при подостром течении – смерть наступает через 2-5 лет; тогда как при хронизации процесса, этот показатель составляет в среднем 6-8 лет от начала первых признаков заболевания [36].

Все формы ИЗЛ (ГП, ИФА, микоплазменная, вирусная, пневмоцистная и лейкоэмическая пневмония) отличались похожими клинико-лабораторными, рентгенологическими и функциональными показателями, но необходимо

подчеркнуть, что при тщательном анализе каждого случая в отдельности выявлены особенности различий этих патологий.

У пациентов с ГП и ИФА были сопоставлены некоторые клинические симптомы. В результате наших исследований выявлено, что одышка в покое у пациентов с ИФА в 2,4 раза превалировала по отношению больных с ГП, тогда как одышка при физической нагрузке в 1,6 раза была больше у пациентов с ГП по сравнению с лицами с ИФА (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Сравнительная характеристика основных клинических форм ГП и ИФА в зависимости от периода заболевания

Параметр	ГП, n=133			ИФА, n=125		
	Острый период (63)	Хрон. период (70)	p	Острый период (33)	Хрон. период (92)	P
Одышка						
в покое:	9 (14,2)	63(90,0)	<0,001	11(33,0) ^{***}	92(100,0)	<0,001
при физической нагрузке:	54(85,7)	7(10,0)	<0,001	17(51,5) ^{***}	5(5,5)	<0,001
Кашель						
Сухой	57(90,4)	-		29(87,8)	4(4,4)	<0,001
со слизистой мокротой	6(9,6)	7(10,0)	>0,05	4(12,1)	5(65,5) ^{***}	<0,001
Кровохарканье	-	11(15,7)		-	25(27,1)	
слизисто-гнойной	-	52(74,2)		-	63(68,4)	
Лихорадка						
>39°С	23(36,5)	-		25(75,7) ^{***}	-	
<39°С	25(39,6)	3(4,2)	<0,001	3(9,0) ^{**}	7(7,7)	>0,05
<38°С	15(23,8)	21(30,0)		5(15,1)	73(81,1) ^{***}	<0,001
Озноб	19(30,0)	-		27(82,0) ^{***}	-	
Потливость	23(36,5)	30(42,8)	>0,05	25(75,7) ^{***}	48(53,3)	<0,01
Хрипы при аускультации						
мелко- и средне-пузырчатые	10(15,8)	-		10(33,0)	17(18,4)	>0,05
крепитирующие	-	70(100,0)		-	50(54,3) ^{***}	
сухие свистящие	53(84,1)	5(7,15)	<0,001	23(69,7)	15(16,3)	<0,001
Утолщение концевых фаланг пальцев	-	45(64,2)		-	47(51,0)	
Артралгии	9(14,2)	17(24,2)	>0,05	18(54,5) ^{***}	69(75,0) ^{***}	<0,05
Снижение массы тела	11(17,4)	18(25,7)	>0,05	15(45,4) ^{**}	77(85,5) ^{***}	<0,001
Гематомегалия	-	39(55,7)		-	45(50,0)	
Отеки на нижних конечностях	-	39(55,7)		-	45(50,0)	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между пациентами в остром и хроническом периоде ГП и ИФА; **p<0,01, ***p<0,001 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при ГП

При остром течении ГП и ИФА встречалась одышка в покое (14,2% и 33,0%), при хроническом течении постоянная одышка занимала главенствующую роль (90,0% и 100,0%); сухой кашель при остром течении ГП и ИФА встречался чаще (90,4% и 87,8%); кровохарканье в основном наблюдалось у пациентов с хроническим течением ИФА (15,7% и 27,1%), тогда как слизисто-гнойная мокрота встречалась в большинстве случаев обеих групп (74,2% и 68,4%).

В остром периоде ИФА чаще была обнаружена гипертермия более $<39^{\circ}\text{C}$, тогда как в остром периоде ГП наблюдали менее $<39^{\circ}\text{C}$.

Озноб в 2,5 раза и потливость в 2 раза больше обнаружены у пациентов ИФА в остром периоде заболевания по отношению к ГП.

Крепитирующие хрипы у пациентов обеих групп выслушивались в большинстве случаев в хронической стадии заболевания (100,0% и 54,3%), сухие свистящие хрипы в основном встречались в остром периоде ГП и ИФА (84,1% и 69,7%), тогда как мелкопузырчатые хрипы в 2 раза чаще встречались у лиц с ИФА по отношению к больным с ГП (33,0% против 15,8%).

Утолщение концевых фаланг пальцев обнаружены у пациентов обеих групп при хронизации процесса (64,2% и 51,0%), артралгии в 4 раза, снижение массы тела в 3,8 раза больше встречались у пациентов с ИФА по отношению к больным с ГП. В связи с прогрессированием легочной гипертензии с развитием хронического легочного сердца у пациентов обеих групп гематомегалия и отеки на ногах встречались почти с одинаковой частотой (55,7% и 50,0%; 55,7% и 50,0%).

Таким образом, несмотря на сходные клинические проявления у пациентов с ИЗЛ по ходу научного исследования выявлены статистически значимые различия в каждом отдельном случае.

Сравнительный анализ клинических симптомов у пациентов с другими интерстициальными заболеваниями лёгких показал, что у пациентов с РФЛ (87,0%), СЛ (81,6%), ВБП (74,6%) и ПЦП (76,4%) одышка наблюдалась в покое, а у остальных пациентов с ИЗЛ при физической нагрузке.

Изучение характера мокроты у пациентов с ИЗЛ показало, что сухой кашель в большинстве случаев обнаружен у больных ВБП (84,1%) и пневмоцистной пневмонией (35,0%) и при интерстициальном поражении лёгких, у пациентов с ревматоидным артритом (35,7%); слизистая мокрота встречалась чаще при саркоидозе лёгких (71,4%), микоплазменном пневмоните (59,4%); слизисто-гнойная мокрота была у всех пациентов с СЛ (76,1%), РА (35,7%) и РФЛ (87,0%).

Гипертермия более $>39^{\circ}\text{C}$ встречалась в основном у всех пациентов с канцероматозом лёгких (100,0%), у пациентов с РФЛ (89,6%), ПЦП (76,4%) и гипертермия $<39^{\circ}\text{C}$ чаще встречалась при АЛ (53,0%) и РА (50,0%). Гипертермия $<38^{\circ}\text{C}$ обнаружена у пациентов при СЛ (66,6%), РА (50,0%) и ВБП (49,6%).

Проливная потливость, в основном, встречалась у всех пациентов с РФЛ (100,0%), ПЦП (100,0%) и ВБП (88,8%).

Аускультативно крепитирующие хрипы чаще прослушивались у всех больных РФЛ (78,1%), РА (55,7%), ВБП (52,1%), СЛ (49,4%) и МП (45,5%), тогда как мелкопузырчатые хрипы обнаружены в более половине случаев у пациентов с РА (64,2%) и СЛ (52,3%).

Болевой синдром был более выражен у больных с СЛ (81,0%), РФЛ (75,3%), и ВБП (48,0%). Признаки гепатоспленомегалии, в основном, были характерны для пациентов с РФЛ (96,3%).

Гепатомегалия и спленомегалия были характерны для пациентов с РФЛ (81,8%). Геморрагический синдром был обнаружен у всех пациентов с лейкоемией (50,6%) и ПЦП (16,2%). Оссалгии были обнаружены у всех пациентов с лейкоемией (100,0%).

Увеличение лимфатических узлов наблюдалось у всех пациентов с саркоидозом лёгких (100,0%) и РФЛ (87,0%).

Висцеральные поражения внутренних органов были характерны для всех пациентов с РФЛ (97,4%).

Таким образом, хотя, на первый взгляд, клинические картины ИЗЛ сходны между собой, но каждая индивидуальна. В результате сопоставления основных ИЗЛ в остром периоде заболевания выявили различия между ними по

выраженности дыхательной недостаточности, интоксикационного и болевого синдромов. Дыхательная недостаточность, интоксикационный синдром у пациентов с вирусной, пневмоцистной и лейкемической пневмонией были более выражены по отношению с микоплазменной пневмонией в виде сотрясающего озноба, гектической температуры, проливной потливости, с наличием кровохарканья. Геморрагический синдром был характерен для пациентов с РФЛ.

Клинический пример.

Больной П., 1967 года рождения, житель города Душанбе, врач терапевт по специальности. Обратился к врачу пульмонологу ГУ НМЦ РТ в 2018 году в апреле месяце с жалобами на сухой, лающий и ночной кашель, кровохарканье, одышку, потливость, тахикардию, гипертермию, достигающую до 38°C, головные боли.

Из анамнеза заболевания выяснили, что болеет с декабря месяца 2018 года, начали беспокоить сухой кашель, одышка, тахикардия, лихорадка и потливость.

Был осмотрен и обследован со стороны семейного врача.

На цифровой рентгенографии обнаружена картина интерстициального поражения лёгких и двухсторонняя диссеминация лёгких в нижних долях обоих лёгких.

На КТВР обнаружена картина интерстициального поражения лёгких и «матового стекла».

Были подозрения на двустороннюю бронхопневмонию и диссеминированный туберкулёз лёгких.

Больной был проконсультирован фтизиатром дважды, анализ мокроты на КУМ и промывные воды, бронхов на GeneXpert, проба манту были отрицательными.

После консилиума фтизиатров туберкулёз лёгких был исключен.

Выставлен диагноз: ИФА, острое течение. ДН II степени.

Была назначена глюкокортикостероидная, бронхолитическая, отхаркивающая терапия.

После проведения терапии общее состояние больного улучшилось: уменьшилась одышка и сухой кашель, нормализовалась температура тела, в то же время спустя 3 недели при уменьшении дозы преднизолона одышка начала нарастать, вновь появилась повышенная температура тела и сухой кашель, сердцебиение, кровохарканье.

Объективно: цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски. Лимфоузлы не увеличены, одышка в покое, акрацианоз, ортопноэ.

ЧД — 25 в 1 мин. В легких с двух сторон в нижних долях выслушивались крепитирующие хрипы.

Границы сердца были в пределах нормы. Аускультативно тоны сердца были приглушены и обнаружено усиление II тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений - 110 в минуту, АД 110/80 мм рт. ст.

Область живота без патологических изменений. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В общем анализе крови: эр. - 4300 00, Нв 127,0 г/л. Лейкоциты - 7 000; эозинофилы - 3%; нейтрофилы - 45%; лимфоциты - 35%, моноциты - 7%. СОЭ — 33 мм/час.

Иммунологическое исследование показало – СД4 (Т- лимфоциты) – 909– клеток/мкл.

Анализ мочи: относительная плотность - 1011, белок - 0,033%.

КТВР – картина интерстициального поражения лёгких, симптом «матового стекла».

Исследование функции внешнего дыхания: рестриктивный тип нарушений.

У пациента на фоне интоксикационного синдрома развился инфекционно-аллергический миокардит. На ЭКГ обнаружена синусовая тахикардия, признаки перегрузки правого предсердия, отрицательный зубец Т. В грудных отведениях (V2—4) обнаружена волнообразная эктопия сегмента ST кверху.

На ЭхоКГ переднезадний диаметр правого желудочка (Пздж) был увеличен.

Показатель сатурации (SpO_2) – 89. Несмотря на самовольно проведенное амбулаторное лечение (цефатоксим, амикацин, левофлоксацин) общее состояние ухудшилось. Было решено исключить пневмоцистную пневмонию. Анализ мокроты на *P. Jirovecii* – положительный, анализ крови на ВИЧ инфекцию – отрицательный. После чего выставлен диагноз: пневмоцистная пневмония без ВИЧ инфекции.

Был назначен ко-тримоксазол 30 мг/кг каждые 6 часов (в сутки 4 раза) в течение 2-х недель. На второй день общее состояние больного улучшилось, нормализовалась температура тела, на 3-й и 4-й дни – заметно улучшилось самочувствие больного: уменьшилась одышка и кашель, появился аппетит.

Клинический диагноз: пневмоцистная пневмония, без ВИЧ инфекции.

Осложнение: инфекционно-токсический миокардит.

Таким образом, в связи с отсутствием осведомленности врачей общей практики о пневмоцистной пневмонии встречаются диагностические затруднения. При ПЦП выраженный интоксикационный синдром сопровождается кардиальными осложнениями.

Целенаправленное лечение ПЦП в ранних сроках заболевания предотвращает грозные осложнения, как со стороны лёгких, так и со стороны внутренних органов.

Приводим клиническое наблюдение из практики.

Больной У., 63 лет, житель Варзобского района, педагог средней школы.

В 2015 году в марте месяце пациент обратился к пульмонологу. Жалобы на одышку при физической нагрузке, на кашель со скудной слизистой мокротой, пастозность ног, сердцебиение, лихорадку (до $39^{\circ}C$), недомогание, озноб, периодическое повышение артериального давления до 160/90 мм.рт.ст., головные боли.

Из *anamnesis morbi* выяснилось, что заболевание началось остро зимой в феврале месяце 2015 года, повысилась температура тела, появилась одышка. Пациент лечился самовольно по рекомендации соседки (медицинской сестры).

Получал цефатоксим, лазолван, массаж и ЛФК. После некоторого улучшения состояния больной вышел на работу, но спустя 2 недели общее состояние вновь ухудшилось. Обратился к семейному врачу.

Из anamnezis vitae: в течение 5 лет страдает гипертонической болезнью и состоит на учёте у кардиолога.

После проведения цифровой рентгенографии была обнаружена лёгочная диссеминация в нижних долях обоих лёгких размерами от 3-х до 8 мм. Была проведена КТВР и обнаружен «феномен матового стекла» и заподозрено туберкулёзное поражение лёгких. Пациент неоднократно был проконсультирован фтизиатром, анализ мокроты и промывных вод бронхов на GeneXpert и проба манту были отрицательными. После проведения консилиума фтизиатрами туберкулез лёгких был исключен.

Был выставлен диагноз: идиопатический фиброзирующий альвеолит, острое течение. ИБС. Диффузный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии, риск III, НК II стадии.

Больного положили в пульмонологическое отделение ГУНМЦРТ в тяжёлом состоянии, тяжесть была обусловлена дыхательной и сердечной недостаточностью.

ЧД — 25 в 1 мин; визуализировалась синюшность нагубного треугольника и отеки в ногах. Аускультативно с двух сторон в нижних долях прослушивалась крепитация.

Аускультативно тоны сердца были приглушены, обнаружено усиление II тона над легочной артерией. Левая граница сердца находится к наружи от среднеключичной линии на 1,7; правая граница — по правому краю грудины. Частота сердечного сокращения 103 в мин., АД 150/80 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, безболезненная; селезенка не пальпируется; симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

В общем анализе крови: эр. - 4600 000, Hb 129 г/л. Лейкоциты - 8 000; эозинофилы - 4%; нейтрофилы - 47%; лимфоциты - 36%, моноциты - 3%. Общий

анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, относительная плотность - 1011, белок - 0,033%, бактерии не обнаружены, оксалаты в незначительном количестве.

В биохимических анализах крови: глюкоза, общий белок, мочевины и креатинин в пределах нормы.

На КТВР обнаружен симптом «матового стекла» с рентгенологическими проявлениями интерстициального поражения лёгких.

Исследование функции внешнего дыхания показало рестриктивные нарушения.

На ЭКГ — синусовая тахикардия, отклонение ЭОС влево, гипертрофия левого желудочка.

Был назначен преднизолон, начальная доза - 40 мг в сутки по схеме под прикрытием гипотензивного препарата, ИКС, эуфиллин парентерально, амбровен, милдракард, верапомил, панангин. Каждые 5-7 дней контролировали уровень калия и глюкозы крови.

Общее состояние резко улучшилось: уменьшилась одышка, отеки на ногах, кашель исчез, нормализовалось артериальное давление, появился аппетит.

На повторном рентгенологическом исследовании – картина «матового стекла» исчезла.

Таким образом, приведенный клинический случай свидетельствует о том, что осведомленность практического врача об интерстициальных заболеваниях лёгких и своевременная терапия на ранних стадиях заболевания предотвращает их переход в хроническое течение и развитие легочно-сердечных осложнений.

Случай из клиники.

Больной Д., 33 года, заболел внезапно, когда появился насморк, слизистые выделения из носа, сухой кашель, herpes labialis, повысилась температура тела до 38°C. Лечился дома самостоятельно. Принимал парацетамол, бисептол, ампициллин. Спустя две недели начали беспокоить одышка и ноющие боли в области сердца. Обратился к семейному врачу, на цифровой рентгенографии лёгких была обнаружена правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение ГУНМЦ РТ с диагнозом: «правосторонняя нижнедолевая пневмония, тяжёлое течение, дыхательная недостаточность II стадии».

Во время осмотра общее состояние тяжёлое, сознание ясное, определяется синюшность носового треугольника, отёков нет. На верхней губе определяется herpes labialis. Печень и селезенка не увеличены. В общих анализах крови и мочи без особенностей. В легких справа в нижней доле на фоне ослабления везикулярного дыхания выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 120/70 мм.рт.ст.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был выявлен герпесвирус, кровь на ВИЧ (СПИД) была отрицательной. Анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам были обнаружены St. aureus и St. Pyogenius, высоко чувствительные к цефтриаксону.

Больной получал: цефтриаксон, амброксол, милдрокард, аскорбиновую кислоту, ацикловир.

После проведенной терапии общее состояние улучшилось: исчезли кашель, одышка, сердцебиение, нормализовалась температура тела. Пациент был выписан домой в относительно удовлетворительном состоянии, но спустя неделю общее состояние вновь ухудшилось: появилось сердцебиение, одышка, боль в области сердца и субфебрильная температура тела.

Больной обратился к кардиологу и на ЭКГ были зарегистрированы снижение сегмента ST ниже изолинии, отрицательный зубец T, синусовая тахикардия – 115 уд/мин (рисунок 3.2).

При ЭхоКГ картина экссудативного перикардита (около 150 мл жидкости). Пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение (рисунок 3.3).

В биохимических анализах крови без особенностей. На цифровой рентгенограмме был выявлен правосторонний экссудативный плеврит и кардиомегалия (рисунок 3.4).

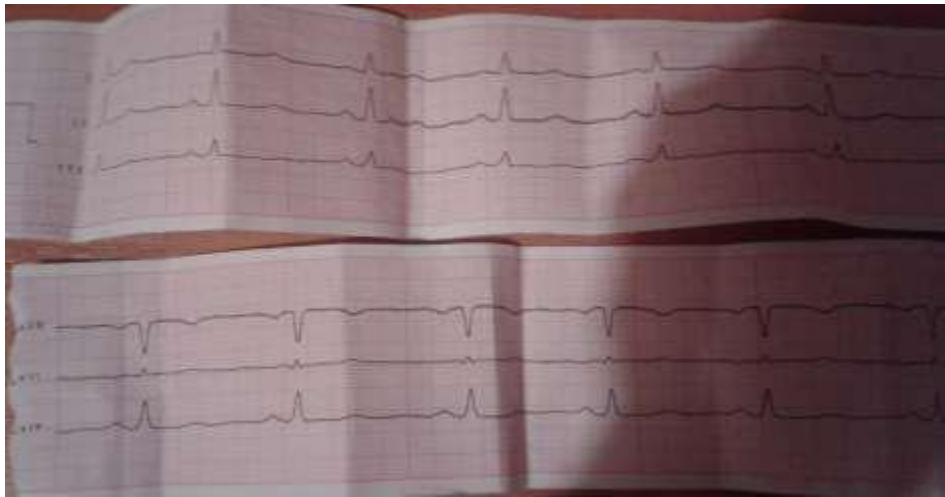


Рисунок 3.2. - ЭКГ пациента «Д», 33 года, с вирусно-бактериальной пневмонией, осложненной инфекционным миокардитом

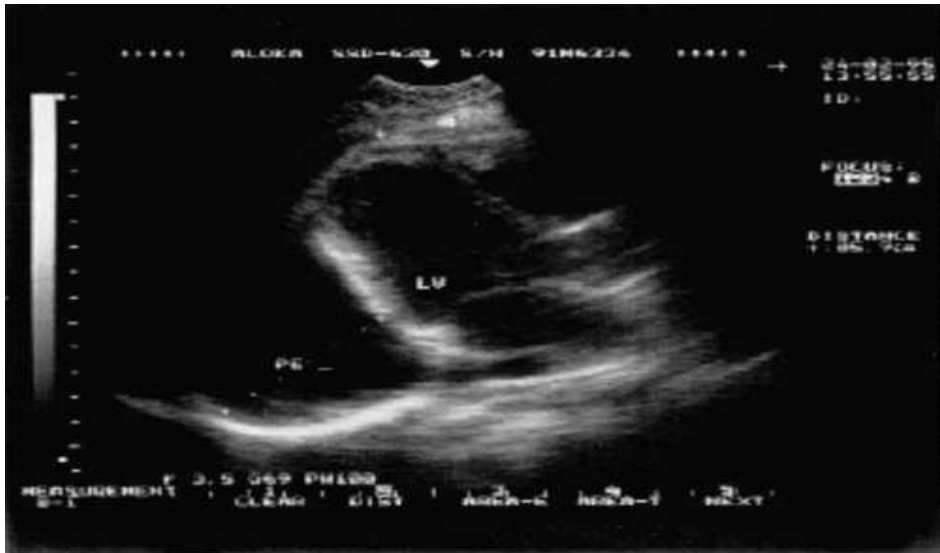


Рисунок 3.3. - ЭхоКГ пациента «Д», 33 года, с вирусно-бактериальной пневмонией, осложненной инфекционным миокардитом и экссудативным перикардитом

В МРТ обнаружена картина экссудативного перикардита и миокардита. Пациент был проконсультирован пульмонологом. Был выставлен клинический диагноз: «вирусно-бактериальная пневмония, инфекционный миокардит, подострая стадия, средней степени тяжести, экссудативный перикардит и плеврит».

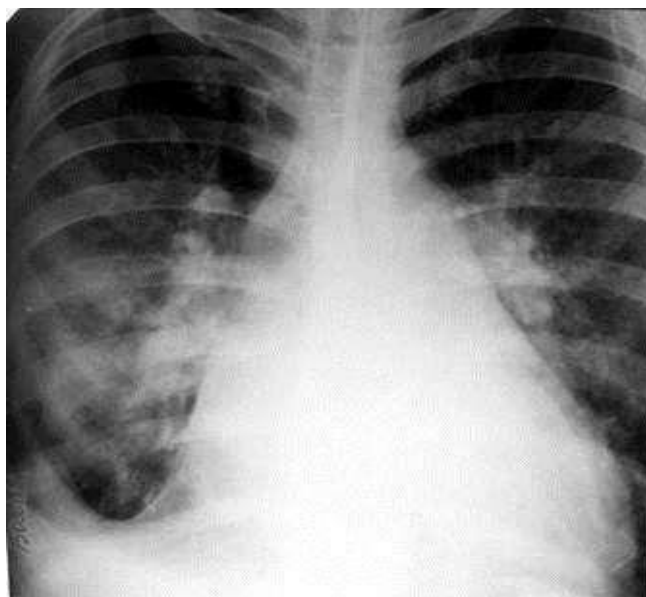


Рисунок 3.4. - Рентгенограмма пациента «Д», 33 года, с вирусно-бактериальной пневмонией, осложненной инфекционным миокардитом, экссудативным перикардитом и плевритом

Пациенту была назначена противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, кортикостероидная, противовоспалительная терапия. После проведенной терапии общее состояние улучшилось. Исчезли вышеописанные симптомы.

Таким образом, приведенный случай из клиники показывает, что к вирусной пневмонии присоединилась вторичная бактериальная инфекция, усугубив течение основного заболевания, что привело к развитию вторичного инфекционного миокардита и перикардита. Ранняя комплексная диагностика предотвращает грозные осложнения со стороны ССС.

Глава 4. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования при интерстициальных заболеваниях легких

4.1. Состояние гемореологических и коагуляционных нарушений при интерстициальных заболеваниях легких

С целью выявления гемореокоагуляционных нарушений проведен глубокий сравнительный анализ между ИЗЛ. При сравнительном анализе гемограммы выявлены статистически значимые различия между основными формами ИЗЛ.

Уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с интерстициальным поражением легких, обусловленным РФЛ и ПЦП, отличался от показателей сравнительных и контрольной групп (здоровых лиц) в виде анемии и тромбоцитопении тяжелой степени, тогда как между пациентами с другими интерстициальными поражениями легких (ГП, ИФА, МП, АЛ) резких статистически значимых различий не было.

Анемия тяжелой степени, гиперлейкоцитоз и бластные клетки встречались у пациентов с лейкозным интерстициальным пневмонитом. Гиперлейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево и ускорение скорости оседания эритроцитов свидетельствовали о тяжести течения и прогрессировании заболевания.

Уровень эозинофилов достоверно был выше у пациентов с ГП, РФЛ и АЛ, что свидетельствовало не только о наличии аллергического фактора, но и о выраженной интоксикации организма.

Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с ИЗЛ представлен в таблице 4.1. Установлена высокая корреляционная связь между выраженностью интерстициального поражения лёгких и общим количеством эритроцитов ($r=0,97$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=0,73$, $p<0,05$) и тромбоцитов ($r=0,77$; $p<0,05$) у пациентов с лейкоемией. По мере увеличения интерстициальных поражений лёгких, степень анемии и тромбоцитопении прогрессировала.

Сопоставление показателей гемостаза у пациентов с ИЗЛ позволили выявить статистически значимые различия (таблица 4.2).

Таблица 4.1. - Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Показатель периферической крови	КГ (здоровые), n=50	ГП, n=133	ИФА, n=125	МП, n=123	РФЛ, n=77	ВБП, n=63	ПЦП, n=43	СЛ, n=21	АГ, n=17	РА, n=14	p
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,55 \pm 0,03	6,33 \pm 0,3	6,27 \pm 0,17	4,27 \pm 0,15	1,7 \pm 0,3	3,9 \pm 0,5	2,9 \pm 0,9	3,57 \pm 0,17	4,7 \pm 0,8	2,7 \pm 0,11	<0,001
Гемоглобин (г/л)	147,7 \pm 2,3	177,5 \pm 2,6	187,3 \pm 3,5	156,7 \pm 0,5	60,0 \pm 0,3	109,5 \pm 0,7	87,6 \pm 0,7	119,0 \pm 0,9	101,7 \pm 0,5	90,6 \pm 0,7	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9$)	290 \pm 50,0	450,0 \pm 30,9	449,0 \pm 30,9	290,0 \pm 50,0	40,9 \pm 3,7	119,5 \pm 3,0	79,5 \pm 5,0	210,0 \pm 5,0	260,0 \pm 20,7	200,5 \pm 25,0	<0,001
Лейкоциты ($\times 10^9$)	6,5 \pm 0,5	12,49 \pm 0,3	13,73 \pm 0,7	10,73 \pm 0,5	30,0 \pm 0,7	12,30 \pm 0,37	2,7 \pm 0,15	13,0 \pm 0,15	13,77 \pm 0,9	9,7 \pm 0,1	<0,001
Палочкоядерные (%)	63,0 \pm 10,0	7,28 \pm 0,7	9,28 \pm 0,8	6,25 \pm 0,3	15,05 \pm 0,7	2,7 \pm 0,15	2,0 \pm 0,13	2,7 \pm 0,15	7,15 \pm 0,8	5,65 \pm 0,5	<0,001
Сегментоядерные (%)	63,8 \pm 5,0	77,8 \pm 0,3	70,8 \pm 0,15	85,6 \pm 0,5	99,6 \pm 0,5	87,73 \pm 0,23	89,8 \pm 0,2	12,79 \pm 0,13	65,8 \pm 0,03	7,17 \pm 0,03	<0,001
Эозинофилы (%)	1,3 \pm 0,3	9,3 \pm 0,9	2,3 \pm 0,05	4,3 \pm 0,1	2,3 \pm 0,8	1,3 \pm 0,3	5,3 \pm 0,7	9,9 \pm 0,7	7,3 \pm 0,7	3,3 \pm 0,8	<0,001
Лимфоциты (%)	25,8 \pm 2,3	25,8 \pm 2,3	35,8 \pm 2,5	27,8 \pm 2,7	27,0 \pm 2,7	10,3 \pm 1,6	83,9 \pm 1,7	93,3 \pm 1,5	23,9 \pm 1,7	26,5 \pm 2,1	<0,001
Моноциты (%)	3,8 \pm 0,5	4,8 \pm 0,3	5,8 \pm 0,6	6,7 \pm 0,7	4,9 \pm 0,8	8,7 \pm 0,1	2,9 \pm 0,3	8,9 \pm 0,7	4,7 \pm 0,9	4,9 \pm 0,05	<0,001
СОЭ (мм/час)	10,7 \pm 0,5	45,9 \pm 0,7	45,9 \pm 0,7	45,9 \pm 0,7	80,5 \pm 0,6	55,9 \pm 0,7	55,9 \pm 0,8	87,9 \pm 0,8	35,9 \pm 0,6	45,9 \pm 0,3	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса)

Таблица. 4.2. - Сравнительный анализ состояния гемостаза у пациентов с интерстициальными заболеваниями крови

Показатель	КГ (здоровые), n=50	ГП, n=47 острое течение	ИФА, n=33 острое течение	МП, n=123	РФЛ, n=33 Омл	ВБП, n=63	ПЦП, n=43 без ВИЧ инфекцией	СЛ, n=21	АГ, n=17	РА, n=14	p
Гемоглобин (г/л)	147,7±2,3	177,5±2,6	187,3±3,5	156,7±0,5	60,0±0,3	109,5±0,7	87,6±0,7	119,0±0,9	101,7±0,5	90,6±0,7	<0,001
Гематокрит (%)	35,7±1,7	38,0±2,7	39,5±2,0	37,0±2,9	19,0±2,5	29,0±3,9	39,3±3,5	37,0±2,4	35,0±2,6	36,0±2,0	<0,001
ВСК (мин)	4,7±1,3	2,5±1,0	2,3±1,3	2,5±1,5	7,5±1,3	1,5±0,5	2,5±1,0	3,5±1,6	3,3±1,0	3,0±0,7	<0,001
ВРК (сек)	105,0±0,5	103,0±0,3	101,5±0,1	103,7±0,3	80,0±0,7	86,0±11,0	91,0±0,5	96,0±0,5	86±0,7	97,0±0,5	<0,001
ТПГ (сек)	517,0±1,5	508,0±7,5	507,0±6,7	505,0±5,0	319,0±3,5	564,0±10,0	510,0±6,7	599,0±6,7	407,0±6,7	499,0±6,0	<0,001
ПИ (%)	100,3±3,3	99,0±0,7	97,0±0,7	93,0±0,7	56,0±0,9	98,0±0,3	95,0±0,9	93,0±0,9	83,0±0,6	95,0±1,7	<0,001
Фибриноген (мг%)	307,7±1,3	355,0±1,0	449,0±1,9	433,0±1,6	150,0±1,7	479,0±3,8	449,0±1,9	437,0±1,9	429,0±1,3	415,0±1,0	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса)

Как видно из таблицы 4.2, у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, вирусно-бактериальной пневмонией и пневмоцистной пневмонией установлены значительные сдвиги в системе гемостаза в виде симптоматического эритроцитоза, повышения уровня гемоглобина, гематокрита и фибриногена, что свидетельствует о прогнозировании риска развития тромбоэмболических осложнений и летальных случаев.

Таким образом, гемокоагуляционные и реологические нарушения у пациентов с ИЗЛ, в основном, связаны с нарастанием гипоксемии, гиперкапнии и нарушения вязкости крови.

4.2. Нарушения иммунологических показателей крови при интерстициальных заболеваниях лёгких

Сравнительный анализ иммунологического статуса у пациентов с хроническим течением гиперчувствительного пневмонита, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, различными формами лейкоза и пневмоцистной пневмонией были обнаружены лейкопения, лимфопения, и подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета, тогда как у больных с острым течением этих же патологий было установлено достоверное повышение этих показателей ($p < 0,01$) (таблица 4.3).

Таким образом, сопоставление иммунологических показателей показывало, что у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких, в зависимости от течения заболевания (острое или хроническое), выявлены достоверные различия в виде повышения или же снижении иммунологических показателей, что, несомненно, влияет на исход заболевания.

Таблица 4.3. - Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Показатель	Здоровые	ГП, n=133		ИФА, n=125		Пневмоцистная пневмония, n=43		РФЛ, n=77		p ₁	p ₂
		Острый период n=63	Хрон. период n=70	Острый период n=33	Хрон. период n=92	Острое n=14	Хроническое n=29	ОМЛ n=35	ХМЛ n=42		
Лейкоциты 109/л	7,5±0,43	15,5±1,3	5,3±0,01	10,5±1,0	4,3±0,05	4,1±0,03	3,3±0,05	30,5±0,07	3,5±0,06	<0,001	<0,05
Лимфоциты %	30±2,3	47,9±6,3	13,5±1,5	37,3±5,3	10,4±1,3	10,4±1,3	15,0±0,05			<0,001	<0,05
СДЗ(%)	70,5±1,6	107,7,9±5,3	35,5±2,	93,9±5,3	27,5±2,0	25,5±2,3	20,5±2,9	33,9±2,8	30,9±2,8	<0,001	<0,01
СД ₄ (%)	42,06±1,8	69,9±5,7	23,0±4,3	50,9±3,5	19,0±1,0	17,0±4,3	14,0±4,5	18,0±3,3	15,0±3,7	<0,001	<0,05
СД ₈ (%)	24,5±0,8	37,7±1,8	11,3±3,7	30,7±0,8	7,7±3,0	6,9±3,3	5,9±3,0	7,9±3,3	6,3±0,3	<0,001	<0,05
СД ₂₀ (%)	10,0±5,0	39,3±3,5	11,0±2,3	29,3±3,5	7,0±2,3	6,0±2,5	5,0±2,3	6,8±3,5	4,8±3,5	<0,001	<0,05
ЦИК ед. опт. плот.	18,7±0,13	115,8±2,5	25,3±1,7	95,8±2,3	16,3±1,5	10,3±1,5	8,3±1,7	15,3±1,5	10,5±1,6	<0,001	<0,01
IgA	2,45±0,21	7,93±0,15	1±0,03	5,3±0,1	1,0±0,03	3,0±0,03	3,3±0,1	4,0±0,01	3,0±0,03	<0,05	<0,05
IgM	2,0±0,25	4,99±0,25	1,0±0,33	3,1±0,2	1,3±0,03	1,1±0,33	1,0±0,03	1,0±0,01	3,1±0,03	<0,05	<0,05
IgG	10,5±0,8	30,5±0,83	5,3±0,03	20,0±0,3	3,3±0,03	3,6±0,01	3,3±0,01	3,1±0,03	3,1±0,03	<0,001	>0,05
IgE,	74,5±6,2	339,0±25,0	55,3±0,5	79,0±1,0	75,3±0,5	74,3±0,5	76,3±0,5	64,3±0,7	74,3±0,1	<0,001	<0,05

Примечание: p₁ - статистическая значимость различия показателей между группами в остром периоде заболевания; p₂ - статистическая значимость различия показателей между группами в хроническом периоде заболевания (по H-критерию Краскела-Уоллиса)

4.3. Микробиологическая структура мокроты у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

При тяжёлом течении любых пневмоний устанавливаются вирусно-бактериальные миксинфекции, что обуславливает необходимость своевременного выявления, терапии и профилактики бактериальных пневмоний, ассоциированных с вирусной инфекцией [77].

Наиболее часто интерстициальное поражение лёгких при лейкемии обнаруживается после применения ПХТ, чем при лейкозной инфильтрации лёгких, отличающейся токсическим и иммуносупрессивным действием [63]. Микробиологическая структура мокроты, способной вызвать интерстициальное поражение лёгких, у пациентов с ОЛ бывает различной: бактерии (55%), вирусы (33%), *Candida* (25%) и пневмоцисты (25%) [19].

Наши исследования показали, что микробиологическая структура мокроты у больных с РФЛ отличалась от микрофлоры мокроты пациентов с бактериально-вирусной пневмонией (БВП).

Для диагностики этиологической структуры патологических явлений в легких первично госпитализированных пациентов в пульмонологическое отделение с неустановленной инфекцией обследовали по данным клинического протокола.

Из 77 пациентов с острым лейкозом и 63 пациентов с БВП в более половине случаев (49 чел.; 63,6% и 39 чел.; 62,0%) кашель был продуктивным.

У пациентов с ОЛЛ, ассоциированным, и БВП в мокроте была обнаружена микробная ассоциация: *S.aureus* (25 чел.; 32,6%), *pyogenius* (19 чел.; 24,6%) и *Klebsiella* (7 чел.; 9,0%) были характерны для пациентов с ОЛ, тогда как у пациентов с БВП в основном встречались *S.aureus* (33 чел.; 52,3%), *herpes simplex* (49 чел.; 77,7%) и ЦМВ (14 чел.; 22,2%), тогда как из 70 пациентов ГП и 92 больных ИФА с хроническим течением заболевания в основном были обнаружены микробные ассоциации в виде *S.aureus* (12 чел.; 17,1%; и 9 чел.; 9,7%), *pyogenius* (9 чел.; 13,0% и 43 чел.; 46,7%).

У 15 (19,4%) больных с ОЛ в мокроте была обнаружена *Mycoplasma pneumoniae* из рода *Candida*. Возможно, это связано с получением ранее высоких доз кортикостероидов и химиопрепаратов (рисунок 4.1).

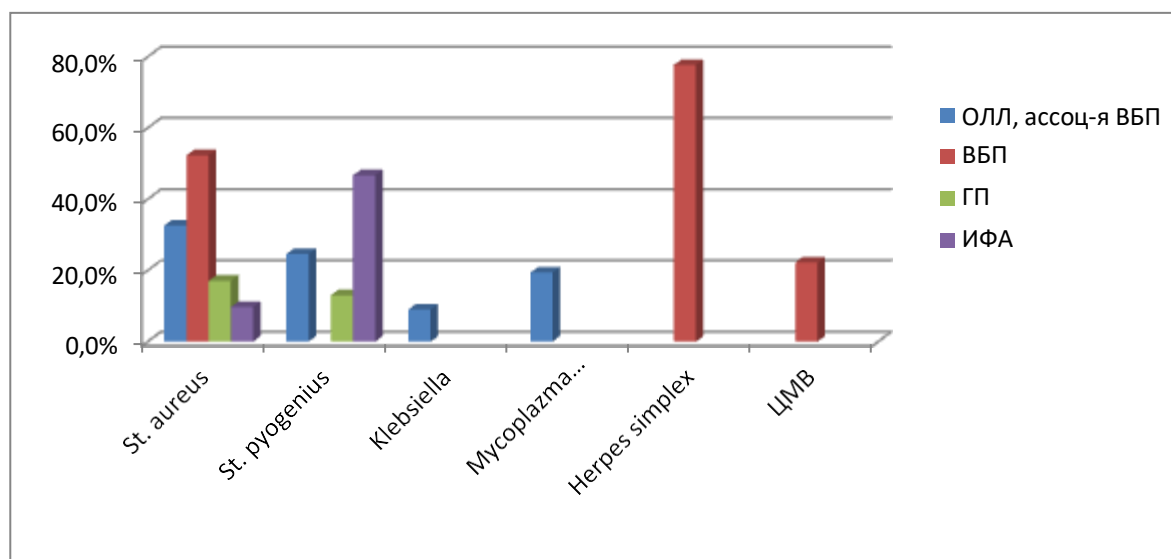


Рисунок 4.1. – Микробный пейзаж мокроты у пациентов с ОЛЛ, ассоциированная БВП

Таким образом, микробиологическая структура мокроты у пациентов с ОЛ и БВП характеризовались микробной ассоциацией: у пациентов с ОЛ, ассоциированным интерстициальным пневмонитом (ИП) в мокроте была обнаружена микробная ассоциация: *S.aureus*, *Pyogenius*, *Klebsiella* и *Mycoplasma*, у пациентов с БВП в основном встречались *S.aureus*, *Herpes simplex* и ЦМВ, тогда как у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА были выявлены *S.aureus*, *Pyogenius*. *Mycoplasma pneumoniae* из рода *Candida* была обнаружена в основном у пациентов с ОЛ, осложненным ИП. Возможно, это связано с ранее полученными высокими дозами кортикостероидов и химиопрепаратов.

4.4. Состояние бронхоальвеолярного лаважа при интерстициальных заболеваниях легких

Исследование клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа при ИЗЛ является редко специфичным, с другой стороны, при наличии нормального клеточного состава интерстициальное поражение лёгких не исключается [103].

Таблица. 4.4. - Сравнительная характеристика клеточного и количественного состава бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Клеточный состав	Нормальная цитограмма	ГП n= 70	ИФА n=92	РФЛ n=18
	1	2	3	4
Эозинофилы, %	0,8±0,6	8,3±1,3 p ₁₋₂ <0,01	5,7±1,0 p ₁₋₃ <0,01	9,77±1,7 p ₁₋₄ <0,01
Нейтрофилы, %	2,1±0,8	5,5±1,3 p ₁₋₂ <0,05	7,7±1,5 p ₁₋₃ <0,05	8,9±1,5 p ₁₋₄ <0,01
Лимфоциты,%	71,0±2,5	87,0±3,0 p ₁₋₂ <0,01	83,3±3,0 p ₁₋₃ <0,01	83,3±3,0 p ₁₋₄ <0,01
Макрофаги, %	82,0±19,0	23,5±5,30 p ₁₋₂ <0,01	30,5±1,5 p ₁₋₃ <0,01	77,5±1,5 p ₁₋₄ <0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование БАЛ проведено у 70 больных с хроническим ГП, у 92 больных с ИФА и у 18 больных с РФЛ (таблица 4.4).

Как видно, лимфоцитарный тип клеточного состава, в основном, встречался у пациентов с ГП, ИФА, саркоидозом, ПЦП; нейтрофильный тип клеточного состава свидетельствовал об остроте воспалительного и инфекционного процесса в легких, тогда как эозинофильный тип отражал не только степень алергизации, но и степень токсичности при неопроцессе.

Смешанный тип клеточного состава, сопровождавшийся значительным увеличением процента эозинофилов и лимфоцитов, был характерен для пациентов с ГП, ИФА, РФЛ. Увеличение числа нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ИЗЛ.

Таким образом, исследование БАС не является специфичным и в процессе диагностики это исследование необходимо использовать в комплексе с клинико-лабораторными и рентгенологическими методами исследования.

4.5. Вентиляционная функция легких у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

В результате диффузного поражения легочной паренхимы и уменьшения расправительной функции легких у пациентов с ИЗЛ зарегистрирован рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания, где одновременно снижаются ЖЕЛ (VC) и ОФВ1 (FEV1), FVC (л), FEV1 л/с, FEV1/ FVC; FEF25 (%), РД (%), PEF (л/с), FEF25-75 л/с.

У пациентов с хроническим течением ИФА, ГП в стадии образования фиброза т в стадии разгара РФЛ показатели вентиляционной функции легких были резко сниженными по отношению пациентам с острым течением ГП, ИФА и неполной клинико-гематологической ремиссией РФЛ.

Состояние вентиляционной функции легких у пациентов с ИЗЛ представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Сравнительный анализ вентиляционной функции легких у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Показатель ФВД	Здоровые	ГП n=133	ИФА n=125	ВБП n=63	РФЛ n=77
	1	2	3	4	5
VF	16±1,0	21±0,5 p1-2<0,05	26±0,5 P1-3<0,01	27±0,5 P1-4<0,01	27±0,1 P1-5<0,01
VC (л)	77,8±2,5	67,7±2,3 P1-2<0,01	56,7±1,6 P1-3<0,05	56,7±2,7 P1-4<0,001	53,0±2,9 P1-5<0,001
FVC (л)	67,9±2,9	59,9±1,7 p1-2<0,001	47,7±2,6 P1-3<0,001	48,3±1,7 P1-4<0,001	43,6±2,0 P1-5<0,05
FEV1 л/с	87,9±3,0	76,3±2,6 p1-2<0,01	66,6±1,5 P1-3<0,0-1	62,3±1,6 P1-4<0,001	53±1,9 P1-5<0,001
FEV1/ FVC (л/с)	53,2 ±3,2	43,8±0,5 p1-2<0,05	40,3±1,0 P1-3<0,05	43,3±1,7 P1-4<0,05	37,3±1,0 P1-5<0,05
FEF25 (%)	62,5±1,0	53,6±2,6 p1-2<0,001	47,3±0,5 P1-3<0,05	47,5±0,7 P1-4<0,001	40,5±0,5 P1-5<0,01
РД (%)	45,9±2,7	33,3±3,5 p1-2<0,01	30,7±1,5 P1-3<0,01	33,7±1,5 P1-4<0,01	27,5±1,9 P1-5<0,001
PEF (л/с)	67,6±4,8	53,4±1,1 p1-2<0,05	45,3±1,5 P1-3<-0,01	46,3±1,9 1-4<0,01	40,7±1,8 P1-5<0,01
FEF25-75 л/с	71,5±3,1	63,7±0,5 p1-2<0,05	57,0±0,7 P1-3<0,01	55,0±0,6 P1-4<0,01	49,0±0,7 P1-5<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов с РФЛ и ВБП показатели вентиляционной функции лёгких были резко сниженными по отношению к пациентам с НП и ИФА и более значительно снижены по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, вентиляционная функция легких у пациентов с хроническим течением ИЗЛ была более значительно снижена по отношению к лицам с острым течением заболевания в связи с развитием необратимых изменений в паренхиме легких.

4.6. Морфофункциональное состояние сердца у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Наблюдение за состоянием ССС при ИЗЛ является обязательным. Своевременная диагностика и терапия развившихся осложнений со стороны ССС у пациентов ИЗЛ сокращает сроки лечения, продлевает жизнь и улучшает качество жизни пациентов с ИЗЛ.

ХЛС, в основном, развивалось у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА, тогда как у пациентов с ВБП, ПЦП, РФЛ наиболее чаще развивался токсический миокардит и ни в одном случае ХЛС не успевал развиваться в связи с агрессивным течением этих заболеваний.

У этой категории лиц на ЭКГ регистрировался R-тип ЭКГ в правых грудных отведениях. В грудном отведении - V₁ комплекс QRS изображен в виде qR, R, R_s типа, высокие зубцы R_{II-III}, R_I и отклонение электрической оси предсердия направо.

У больных с СЛ чаще регистрировались нарушения ритма сердца (19,0%) в виде экстрасистолии и АВ блокады (11,0%), реже мерцательная аритмия (7,0%).

Пациенты с токсическим миокардитом, в первую очередь, жаловались на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, тяжесть в области сердца, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, потливость, недомогание. При сопутствии экссудативного перикардита болевой синдром усиливался при глубоком вдохе.

Перкуторно размеры сердца были увеличены. Аускультативно тоны сердца были приглушены и выслушивался систолический шум на верхушке у всех пациентов; у 25,0% больных прослушивалось расщепление и раздвоение I тона на верхушке и акцент II тона над легочной артерией в более половине случаев. В 77,0% случаев регистрировалась тахикардия, в 15% случаев – брадикардия.

Электрокардиографические показатели токсического миокардита характеризовались снижением сегмента ST и амплитуды зубца T (56,0%), заостренными зубцами T (33,0%) и отрицательным зубцом T (77,0%), патологическим зубцом Q (27,0%) (таблица 4.6).

У пациентов с токсическим миокардитом нарушения ритма и проводимости регистрировались на ЭКГ в виде экстрасистолии (7,0%), мерцательной аритмии (3,0%), пароксизмальной тахикардии и блокады ветвей пучка Гиса (2,5%).

Таблица 4.6. - Данные электрокардиографии у пациентов с хроническим течением гиперсенситивного пневмонита, идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидозом лёгких

ЭКГ показатель	ГП, n=70		ИФА, n=92		СЛ, n=15		P
	Абс	%	Абс	%	абс	%	
Гемодинамическая нагрузка на правый желудочек	50	71,4	80	87,0	7	46,6	<0,01
	p ₁₋₂ <0,05, p ₁₋₃ >0,05*, p ₂₋₃ <0,001*						
Гипертрофия правого желудочка	47	67,1	79	86,0	6	40,0	<0,01
	p ₁₋₂ <0,01, p ₁₋₃ <0,05*, p ₂₋₃ <0,001*						
Суправентрикулярная экстрасистолия	15	21,4	17	18,4	3	20,0	>0,05
Желудочковая экстрасистолия	7	10,0	9	9,7	2	13,3	>0,05
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	3	4,2	8	8,6	1	6,6	>0,05
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	-	-	3	3,2	1	6,6	
Мерцательная аритмия	3	4,2	5	5,4	2	13,3	>0,05
Ишемические изменения миокарда	45	64,2	73	79,3	13	86,6	<0,05
	p ₁₋₂ <0,05, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ >0,05						
Снижение процессов реполяризации	45	64,2	76	82,6	13	86,6	<0,05
	p ₁₋₂ <0,01, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ >0,05						

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); p₁₋₂ - статистическая значимость различия показателей между группами пациентов с ГП и ИФА; p₁₋₂ – между группами пациентов с ГП и СЛ; p₂₋₃ – между группами пациентов с ИФА и СЛ (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса)

Как видно из таблицы 4.6, у пациентов с ГП, ИФА и СЛ в большинстве случаев обнаружена гемодинамическая нагрузка (71,4%; 87,0%; 46,6%) и гипертрофия правого желудочка (67,1%; 86,0%; 40,0%) и дистрофические нарушения в миокарде (64,2%; 79,3%; 86,6%) и суправентрикулярная (21,4% и 18,4%; 20,0) и желудочковая экстрасистолия (10,0%; 9,7%; 20,0%), мерцательная аритмия (6,0%; 6,0%; 13,0%), ишемические изменения в миокарде (90,0; 89,9%; 86,6%), неполная блокада правой ножки (6,0%; 9,7%; 6,6%) и полная блокада левой ножки пучка Гиса (6,6%) встречались у пациентов с ИФА и СЛ (3,3% и 6,6%).

Электрокардиографические изменения в виде ишемических изменений в миокарде (86,6%), снижение процессов реполяризации (86,6%), суправентрикулярной (20,0%) и желудочковой экстрасистолии (20,0%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (6,6%) были характерны для пациентов с саркоидозом лёгких (рисунки 4.2-4.4).

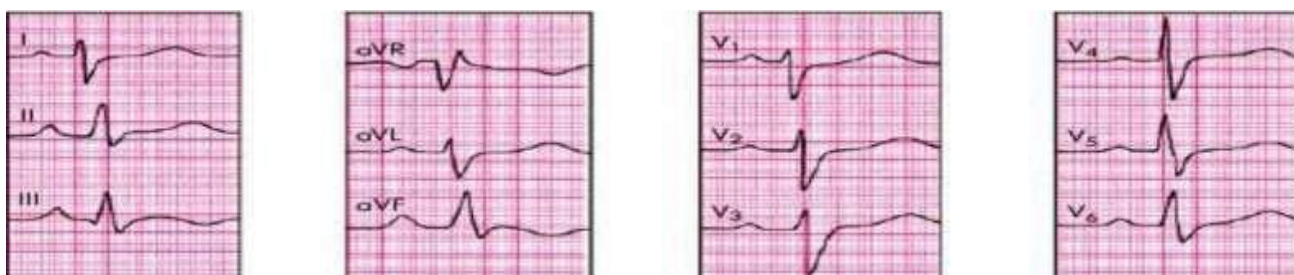


Рисунок 4.2. - Электрокардиограмма больного «В» с ИФА и хроническим лёгочным сердцем



Рисунок 4.3. - Суправентрикулярная блокада у пациента Р., 1959 года рождения, страдающего ГП

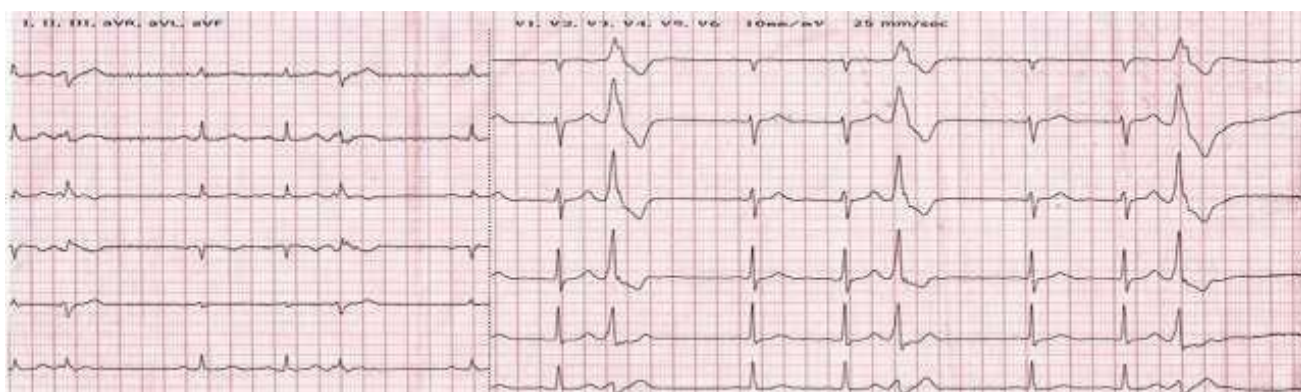


Рисунок 4.4. - Желудочковая экстрасистолия у пациента Д., 1949 года, страдающего саркоидозом лёгких

Таким образом, электрокардиографически регистрированные клинические проявления Cor-pulmonalis и нарушения ритма были характерны, в основном, для пациентов с ГП и ИФА, тогда как ишемические изменения миокарда, снижение процессов реполяризации и нарушения ритма были более свойственны для пациентов с саркоидозом лёгких.

Эходоплереокардиографически были обнаружены диастолическая функция правого желудочка, гипертрофия правого предсердия, гипертензия в лёгочной артерии с ГА, ИФА, осложненной ХЛС (таблица 4.7).

Таблица 4.7. - Состояние показателей эходоплереокардиографии у больных с хроническим течением ИЗЛ

Показатель	Здоровые 1	ГП, n=70 2	ИФА, n=92 3	СЛ, n=15 4	Критерий K-W
ПЖ, см	2,05±0,05	4,77±0,17 p ₁ <0,001	5,63±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,0±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Р _{сист.} ЛА, мм рт.ст.	15,0±2,3	29,7±1,55 p ₁ <0,001	30,0±3,7 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	17,7±1,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
КДРЛЖ, см	4,67±0,05	6,79±0,37 p ₁ <0,001	7,87±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,79±0,37 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
КСРЛЖ, см	3,08±0,03	4,7±0,39	3,9±0,15	3,9±0,37	>0,05
ФВ, %	63,5±0,7	45,5±3,7 p ₁ <0,001	43,0±2,5 p ₂ <0,001 p ₂ >0,05	55,9±3,7 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (здоровые); p₂ – по сравнению с группой ГП; p₃ – по сравнению с группой ИФА (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, исследование морфофункционального состояния сердца на Эхо-доплеро-КГ показали, что размеры сердца, систолическое давление в легочной артерии (ПЖ, $P_{\text{сист.}}$, ЛА, КДРЛЖ) были увеличены, тогда как фракция выброса (ФВ) была снижена у пациентов с ГП и ИФА, осложненных хроническим лёгочным сердцем.

При развитии застойной сердечной недостаточности пациенты были в положение ортопноэ. Визуально определялся акрацианоз, набухшие шейные вены и отёки на нижних конечностях. Пальпаторно определялась гепатомегалия, аускультативно в лёгких прослушивались мелкопузырчатые влажные хрипы.

На ЭКГ в зависимости от стадии миокардита наблюдалось изменение определенных зубцов: в I острой стадии сегмент ST смещался вниз, вверх от изолинии, установлено уменьшение амплитуды зубца Т. В динамике через 2 недели были зарегистрированы отрицательные, заостренные зубцы Т.

На ЭКГ были зарегистрированы экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, блокада ветвей пучка Гиса и мерцательная аритмия.

Результаты эхокардиографических исследований показали снижение сократимости миокарда (45,0%), наличие признаков экссудативного перикардита (3,0%), утолщение межжелудочковой перегородки (33,0%), дилатация камер сердца (35,0%).

На обзорной рентгенографии лёгких у пациентов с ИЗЛ (ПП, ВБП, РФЛ), осложненных миокардитом, были обнаружены признаки кардиомегалии, застойных явлений в лёгких, экссудативного перикардита (3,0%) и плеврита (9,0%).

В гемограмме были обнаружены анемия (23,0%), лейкоцитоз (25,0%), лейкопения (10,0%), нейтрофильный сдвиг влево, эозинофилия (15,0%), тромбоцитопения (19,0%) и ускорение скорости оседания эритроцитов (37,0%). В биохимических анализах крови были выявлены диспротеинемия (19,0%), гиперфибриногенемия (43,0%), повышение уровня ЛДГ (45,0%) и АСТ (47,0%).

4.7. Результаты рентгенологических методов исследования органов грудной клетки у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Компьютерная томография высокого разрешения является «золотым стандартом» в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких. Из-за дороговизны несвоевременное проведение рентгенологических методов исследования приводит к ошибочной постановке диагноза.

Несмотря на идентичность рентгенологической картины при интерстициальных заболеваниях легких в результате проведенных исследований, нами установлено, что рентгенологические проявления при интерстициальных заболеваниях легких были разнообразны в зависимости от течения и стадии заболевания.

Сравнительная характеристика по локализации пневмонического очага у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких представлена в таблице 4.8.

Как видно из таблицы 4.8, в большинстве случаев у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких пневмонический очаг был расположен с двух сторон, чаще слева в нижних долях: при аспергиллёзе лёгких (100,0%), гиперчувствительного пневмоните (92,4%), при вирусно-бактериальной пневмонии (88,8%), идиопатическом фиброзирующем альвеолите (88,0%), различных формах лейкоза (85,7%), пневмоцистной пневмонии (83,7%), ревматоидном артрите (78,5%), микоплазменной пневмонии (57,0%).

Пневмонический очаг, в основном, был локализован у пациентов с саркоидозом лёгких (50,0%), пневмоцистной пневмонии (26,7%) и гиперчувствительным пневмонитом (28,4%). Среднюю долю пневмонический очаг охватывал при аспергиллёзе лёгких (29,6%) и саркоидозе лёгких (18,7%).

Сравнительная характеристика рентгенологических проявлений у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.8. - Сравнительная характеристика локализации пневмонического очага у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Локализация воспалительного инфильтрата	ГП n=133		ИФА n=125		МП n=123		РФЛ n=77		ВП n=63		ПЦП n=43		СЛ лёгких n=21		АЛ n=17		РА n=14		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	
Односторонняя локализация	10	7,5	15	12,0	57	46,3	11	14,2	7	11,1	7	16,2	5	24,0	-	-	3	21,4	<0,001
<i>Правое лёгкое</i>																			
в верхней доле	-	-	9	7,2	13	10,5	9	11,6	1	1,5	3	7,0	2	9,5	-	-	-	-	<0,05
в средней доле	5	3,7	-	-	33	27,0	3	4,0	4	6,3	4	9,3	3	14,2	-	-	3	17,6	<0,001
в нижней доле	5	3,7	6	4,8	11	9,0	-	-	2	31,7	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,001
Двусторонняя локализация	123	92,4	110	88,0	70	57,0	66	85,7	56	88,8	36	83,7	16	76,1	17	100	11	78,5	<0,001
<i>Левое лёгкое</i>																			
в верхней доле	11	9,0	17	15,4	3	4,2	15	19,4	11	17,4	-	-	3	18,7	5	29,4	-	-	<0,001
в нижней доле	37	30,1	25	22,7	27	38,6	20	26,0	23	41,0	9	21,0	2	12,5	3	17,6	5	45,4	<0,001
<i>Правое лёгкое</i>																			
в верхней доле	7	5,6	7	6,3	3	-	13	19,6	9	16,0	3	8,3	-	-	4	23,5	-	-	<0,001
в прикорневой зоне	35	28,4	3	2,7	7	-	10	15,1	13	23,2	15	26,7	8	50,0	-	-	3	17,6	<0,001
в средней доле	-	-	1	0,9	-	-	8	-	-	-	6	16,6	3	18,7	5	29,4	3	17,6	<0,001
в нижней доле	33	27,0	57	-	30	43,0	-	-	-	-	3	8,3	-	-	-	-	-	-	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Таблица 4.9. - Сравнительная характеристика рентгенологических проявлений у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких

Рентгенологический признак	ГП n=133		ИФА n=125		МП n=123		РФЛ n=77		ВБП n=63		ПЦП n=43		СЛ n=21		АГ n=17		РА n=14	
	1		2		3		5		6		7		8		9		10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс
Диффузные интерстициальные изменения в паренхиме легких	63	47,3	33	26,4	97	78,8	23,4	9	11,6	35	55,5	17	39,5	-	-	9	53,0	7
Обширные долевые инфильтраты в нижних долях легких, с прикорневой интерстициальной инфильтрацией	-	-	77	61,6	27	22,0	17,3	47	61,0	19	30,1	23	53,4	-	-	7	41,1	5
На рентгенограмме в тканях легких видны множественные рассеянные узелки (до 5-7 мм).	23	17,2	35	28,0	19	15,4	33,6	-	-	-	-	19	44,1	-	-	-	-	-
Увеличение узелков, их слияние, образование скоплений	-	-	-	-	-	-	39,7	33	42,8	47	74,6	11	25,5	-	-	-	-	-
Нарушение легочной архитектоники и утолщение междольковых перегородок и «сотовые» изменения (фиброз)	70	52,6	82	65,6	-	-	10,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем	-	-	23	18,4	-	-	23,4	19	24,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Интенсивное затемнение (с осумкованным затемнением)	-	-	-	-	-	-	19,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Расширение просвета бронхов	-	-	23	18,4	-	-	15,3	10	13,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Диффузно и диффузно-мозаичные снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла»	63	47,3	33	26,4	-	-	19,3	17	22,0	28	44,4	-	-	-	-	-	-	-
Распространенное затемнение белесоватого цвета с неровными краями в верхних долях легких, «симптом дорожки», направленной к лёгочному корню.	-	-	-	-	-	-	39,7	11	14,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 4.9

Субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону	-	-	-	-	-	-	28,5	10	13,0	23	36,5	-	-	-	-	-	-	-
Негомогенное увеличение внутригрудных лимфатических узлов	-	-	-	-	-	-	9,1	9	11,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Группа сливающихся очаговых теней размером 1-1,5 см воспаление захватило бронхи и окружающий их сегмент лёгкого, крупноочаговые (8-12 мм)	-	-	-	-	-	-	-	11	14,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Полости с размерами 2-5 см, внутри с содержимым однородной плотности и структуры (мицелий гриба)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	100	-
Вокруг затемнённого инфильтрата обнаружены тёмные выемки (признаки прорастания карциноматоза в бронхи)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лимфатические узлы средостения отличаются гомогенным двухсторонним, реже односторонним увеличением	-	-	19	15,2	-	6,0	7	-	-	-	-	-	-	21	100	-	-	-

Сравнительный анализ рентгенологических признаков (таблица 4.9) у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких показал, что обширные долевые инфильтраты в нижних долях легких, с прикорневой интерстициальной инфильтрацией отмечались у пациентов с РФЛ (85,4%), ПЦП (28,3%), АЛ (23,5%) и МП (22,0%).

На рентгенограмме в тканях легких были видны множественные рассеянные узелки (до 5-7 мм) у пациентов с МП (82,3%), РФЛ (41,8%) и ПЦП (22,3%).

Увеличение узелков, их слияние, образование скоплений были обнаружены у всех больных РФЛ (60,0%) и ВБП (38,4%).

Деструкция лёгочной паренхимы и утолщение междольковых стенок в виде «сотового лёгкого» отмечены у пациентов с АГ (17,0%), РА (23,0) и МП (25,0%) (рисунок 4.5).



Рисунок 4.5. - Картина «сотового лёгкого» у пациента Д., 1978 года рождения

На КТВР представлена картина «сотового лёгкого» у пациента Д., 1978 года рождения (рисунок 4.6).

Расширение просвета бронхов чаще были обнаружены у пациентов с РФЛ (34,5%) и с хроническим течением ИФА (20,0%).

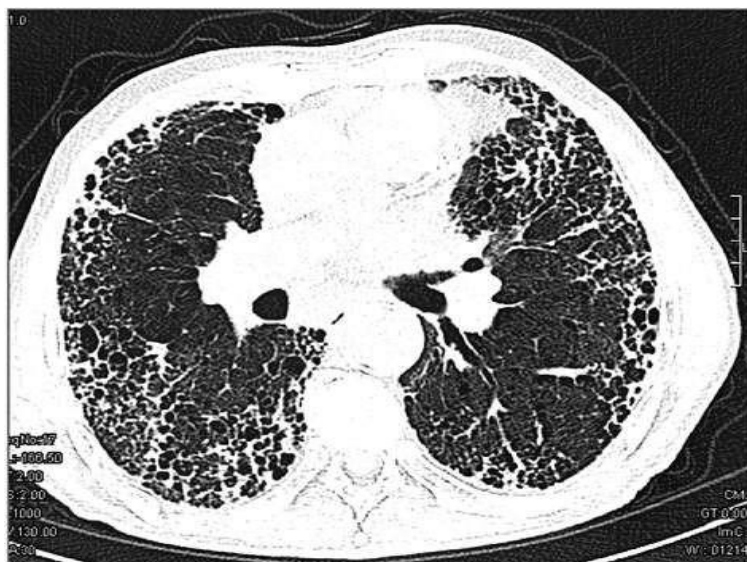


Рисунок 4.6. - На КТВР картина «сотового лёгкого» у пациента Д., 1978 года рождения

Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем жидкости наиболее часто встречались у пациентов с РФЛ (60,0%) (рисунок 4.7).



Рисунок 4.7. - Экссудативный плеврит у пациента А., 1977 года рождения, с ХМЛ

Диффузное и диффузно-мозаичные снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» зарегистрированы на рентгенограмме и КТВР, в основном, при остром течении РФЛ (63,6%) и ИФА (26,4%) (рисунки 4.8 и 4.9).



Рисунок 4.8. - На рентгенограмме симптом «матового стекла» у пациента А., 1965 года рождения



Рисунок 4.9. - Картина КТВР у пациента С., 1981 года рождения с гиперчувствительным пневмонитом

Субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону у пациента, 1969 года рождения, с лейкоемией представлено на рисунке 4.10.

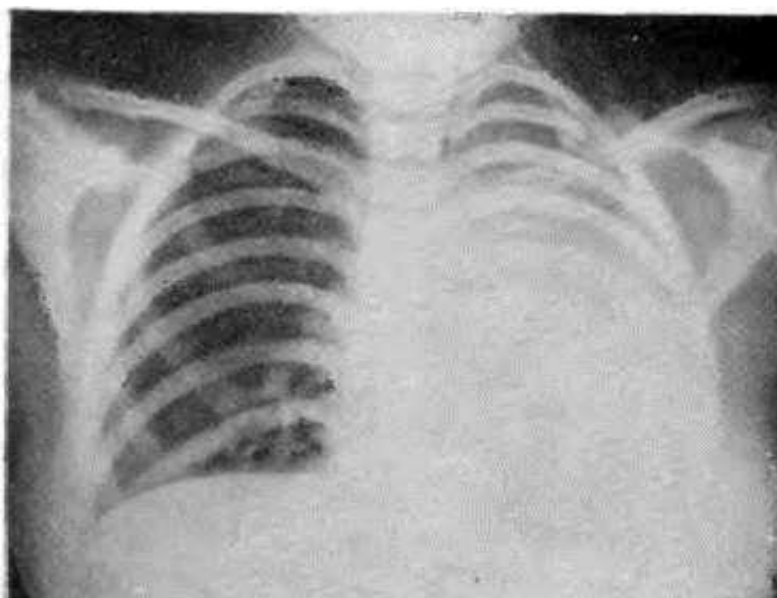


Рисунок 4.10. - Субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону у пациента, 1969 года рождения, с лейкозией

Негомогенное увеличение внутригрудных лимфатических узлов на рентгенограмме отмечено у пациентов с ПЦП (40,2%) и РФЛ (34,0%) (рисунок 4.11).

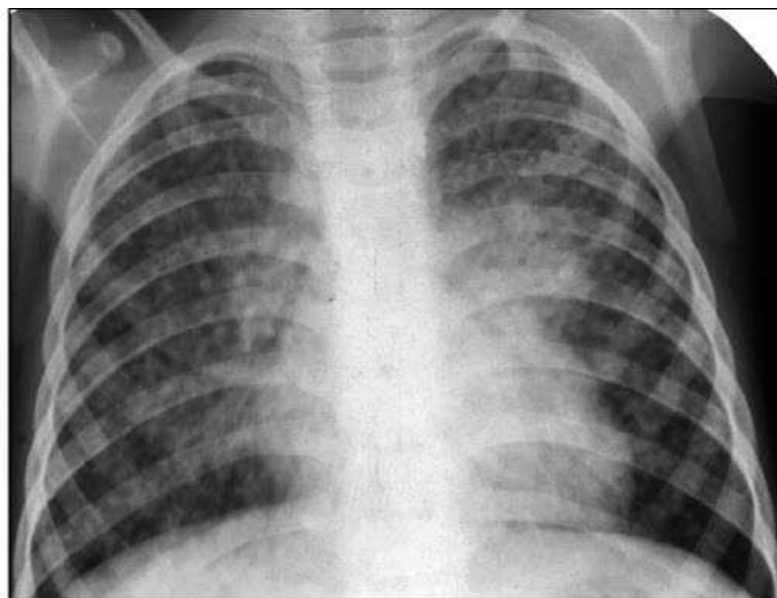


Рисунок 4.11. - Негомогенное увеличение лимфатических узлов средостения у пациента Д., 1967 года рождения, с лейкозией

Группа сливающихся очаговых теней размером 1-1,5см – захватывающих бронхи и окружающий сегмент лёгкого отмечена у больных с ПЦП (13,4%).

На КТВР легких у всех больных с АГ (100,0%) были обнаружены полости размерами 2-5 см, внутри с содержимым однородной плотности и структуры (мицелий гриба) (рисунок 4.12 и 4.13).

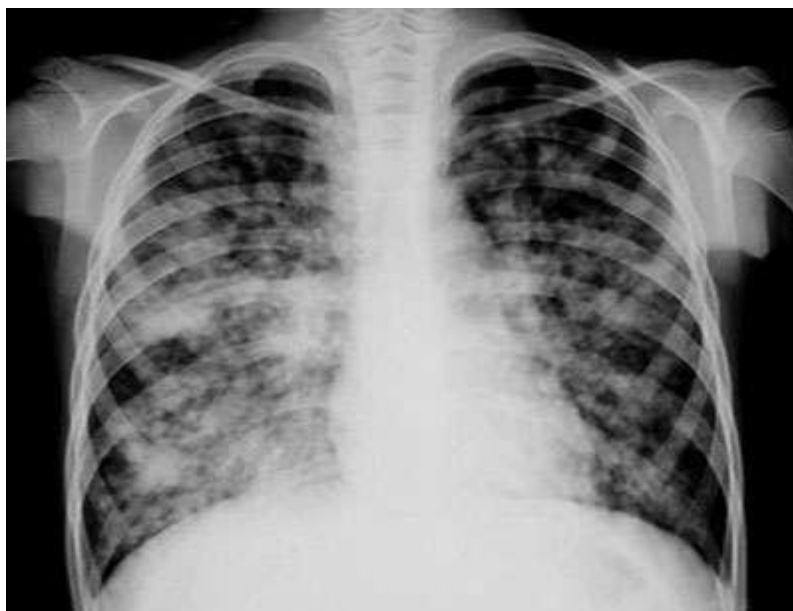


Рисунок 4.12. - Аспергиллёз лёгких у пациента Д., 1979 года рождения

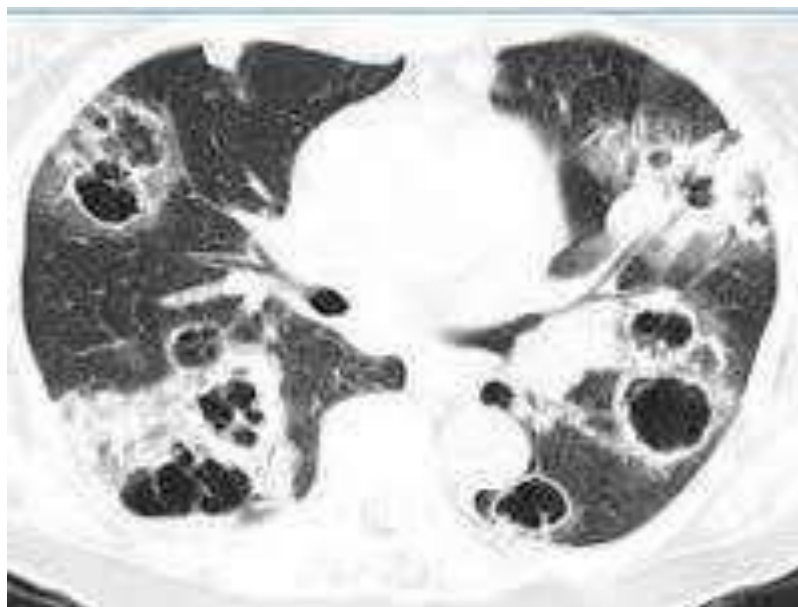


Рисунок 4.13. - На КТВР аспергиллёз лёгких у пациента Д., 1979 года рождения

У 87,6% пациентов с СЛ и в 55,2% случаев у больных ПЦП на КТВР были зарегистрированы гомогенное увеличение лимфатических узлов средостения (рисунок 4.14).

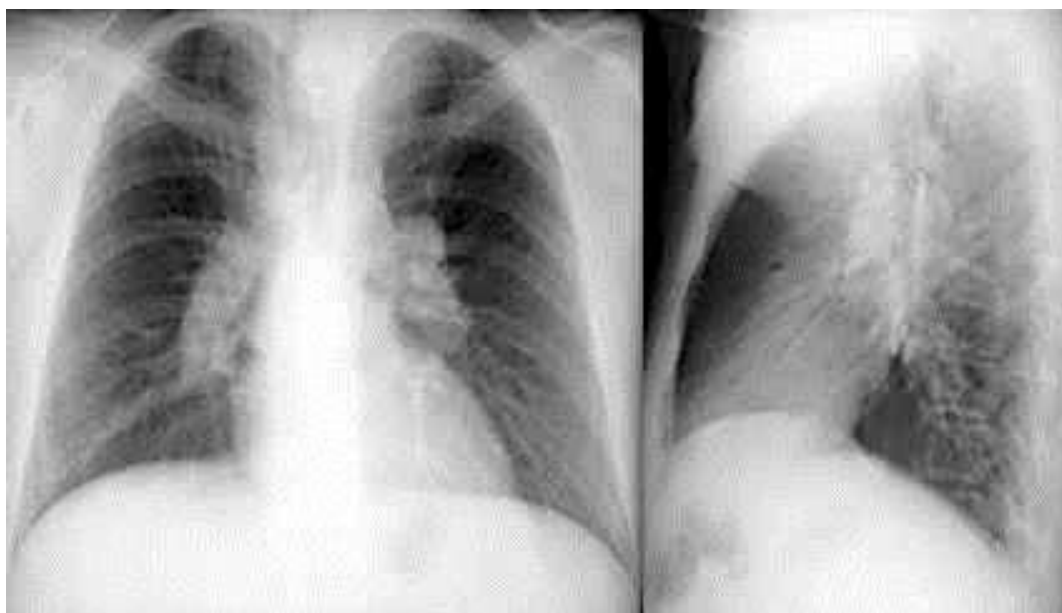


Рисунок 4.14. - Гомогенное увеличение лимфатических узлов средостения у пациентов с саркоидозом лёгких

Таким образом, по ходу нашего научного исследования выявлено, что рентгенологическая картина у пациентов с ИЗЛ была разнообразна, в зависимости от варианта течения, ее степень поражения нарастала по мере прогрессирования заболевания и хронизации процесса. Своевременное раннее назначение КТВР предотвращает позднюю диагностику и грозные осложнения ГП. КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике ГП. В приведенном наблюдении данные рентгенологического исследования у больных с ГП позволяют выявить фазу поражений бронхолегочных структур и развившихся осложнений.

Рентгенологические картины у пациентов с ИЗЛ отличались двусторонней локализацией поражённой лёгочной паренхимы, в большинстве случаев локализацией в нижних долях лёгких, по типу «матового стекла» в ранней стадии болезни; нарушением лёгочной архитектоники и утолщением междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений в поздней стадии заболевания.

Приводим клинический случай из практики.

Больная Д., 1965 года рождения, жительница Хатлонской области, колхозница, жаловалась на кашель со скудной слизистой мокротой, на одышку, сердцебиение, периодическое повышение температуры тела до 37,8°C, слабость и недомогание. Со слов в 2017 году в сентябре месяце во время хлопкоуборочной компании её начали беспокоить сухой кашель, першение в горле, чихание, насморк, на что она не обратила внимания.

В марте месяце 2018 года начали беспокоить приступообразный кашель со скудной слизистой мокротой, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, слабость. Начала лечиться самовольно. Принимала лазолван, цефтриоксон, диазолин и эуфиллин в таблетках. Проведенное лечение было малоэффективным. Далее она обратилась к знакомому терапевту. Была сделана рентгенография лёгких, где на рентгенограмме с двух сторон в нижних долях были обнаружены мелкоочаговые высыпания размерами от 2 до 9 мм.

Предварительно был поставлен диагноз: острая бронхопневмония. ДН II степени. Была проведена антибактериальная, отхаркивающая и общеукрепляющая терапия, но лечение оказалось малоэффективным.

В ноябре 2019 года приступообразный кашель начал беспокоить чаще, одышка прогрессировала, повысилась температура тела до 38,5°C. На повторной рентгенограмме в обоих лёгких очаги диссеминации увеличивались. Амбулаторно вновь пациентке были назначены цефтриоксон, амброксол, эуфиллин и цетиризин в таблетках.

В марте 2020 г. пациентку положили в пульмонологическое отделение ГУ НМЦ РТ. При поступлении общее состояние тяжёлое. Тяжесть была связана с дыхательной недостаточностью и интоксикационным синдромом. Объективно: синюшность в области носогубного треугольника, вынужденное положение – сидя; пастозность ног; лимфоузлы не пальпируются.

ЧД — 23 в 1 мин; аускультативно с двух сторон в нижних долях выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, II тон усилен над лёгочной артерией. ЧСС 110 в мин., АД 150/80 мм рт. ст. Пальпаторно

живот мягкий, безболезненный, печень выступает из края реберной дуги на 1,0 см, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон.

Гемограмма: эр. - 3 300 000, Hb 110,0 г/л. Лейкоциты - 9 000; эозинофилы - 7%; нейтрофилы - 39%; лимфоциты - 37%, моноциты - 5%. Общий анализ мочи: без патологии.

В биохимических анализах крови: глюкоза крови, креатин и мочевины были в пределах нормы.

На цифровой рентгенограмме легких с двух сторон были обнаружены мелкоочаговые тени на фоне интерстициальных изменений (рисунок 4.15).

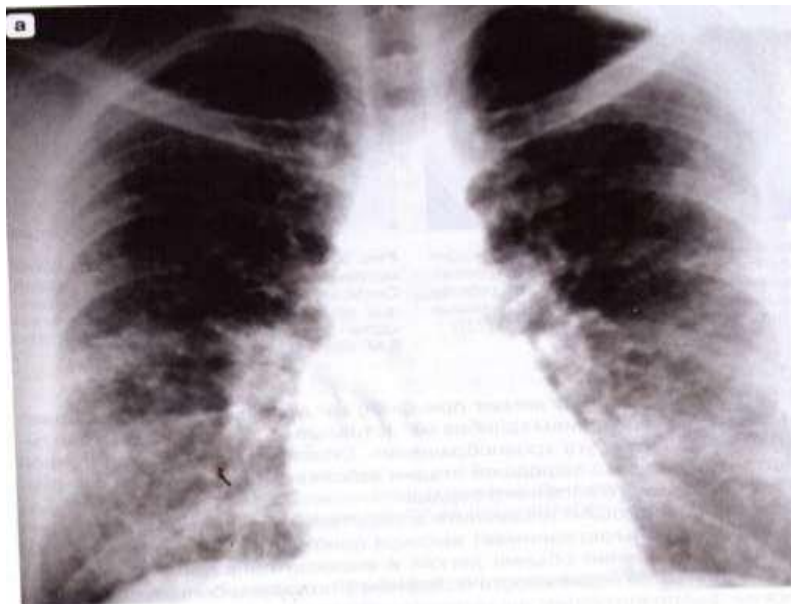


Рисунок 4.15. - Цифровая рентгенография больной «А», 1965 года рождения, картина фиброзирующего пневмонита

На компьютерной томографии высокого разрешения обнаружены диффузный пневмосклероз, дилатация бронхов, уплотнение корней лёгких, увеличение перегородок между альвеолами, «сотное лёгкое» (рисунок 4.16).

Анализ мокроты на GeneXpert и проба манту были отрицательными. Пациентка была осмотрена неоднократно фтизиатрами и после проведения консилиума туберкулез лёгких был исключен.

Исследование вентиляционной функции лёгких показало рестриктивные нарушения.

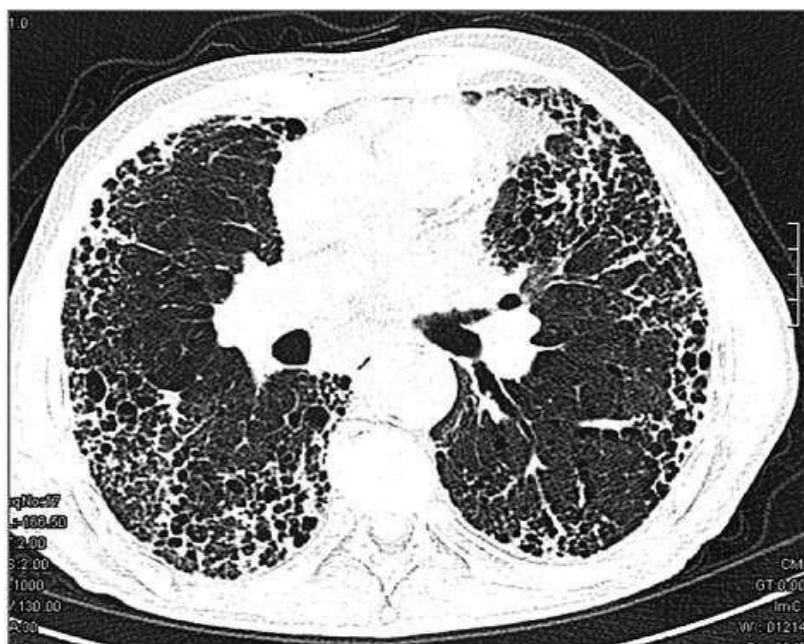


Рисунок 4.16. - КТВР у больной «А» с фиброзирующим гиперчувствительным пневмонитом

На электрокардиографии — синусовая тахикардия, ЭОС отклонен вправо и признаки перегрузки правого предсердия.

При гистологическом исследовании биопсийного материала — незначительное накопление эпителиоидных клеток гранулем с распространенными фибротическими изменениями.

Был заподозрен гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение.

Поставлен диагноз: «Гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение. Хроническое лёгочное сердце, субкомпенсированная стадия. Недостаточность кровообращения – ПБ».

Была назначена ГКС терапия (преднизолон), бронхолитическая (эуфиллин), гипотензивная (верапамил) и мочегонная терапия (фурасемид), препарат калия (панангин).

Проведенная терапия оказалась малоэффективной в связи с формированием пневмофиброза («сотового лёгкого»).

Таким образом, приведенный клинический случай из практики свидетельствует о том, что при несвоевременной диагностике

гиперчувствительного пневмонита развивается хронизация процесса с развитием пневмофиброза, хронического лёгочного сердца и нарушения кровообращения со стороны ССС.

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – это группа заболеваний с установленной и неустановленной причиной, отличающаяся диффузными воспалительными изменениями, поражением альвеол, бронхиол и легочных сосудов, исходом которых становится утолщение межальвеолярных стенок и формирование фиброза; и имеющая общность клинико-рентгенологических и патоморфологических изменений [107, 109, 200].

ИЗЛ наиболее чаще встречается в пожилом и старческом возрасте. В США представляет 20 случаев на 100 000 мужчин и 13 на 100 000 женщин, Великобритании - 6 случаев на 100 000 населения, в Российской Федерации определенных статистических показателей нет [197].

Летальность при ИЗЛ выше во взрослой группе и составляет 3,0 на 100 тысяч населения, средняя выживаемость варьирует от 2,3 до 5 лет [3].

Факторами риска развития гиперчувствительного пневмонита (ГП) являются: древесная пыль, споры грибов, домашняя пыль, лекарственная аллергия, контакт с птицами, вирусно-бактериальные инфекции [1].

Патофизиологические и патоморфологические механизмы развития ИЗЛ при остром течении складываются из образования пневмонита с воспалительными инфильтрациями в лёгочной интерстиции различной степени выраженности.

В начальных стадиях заболевания отличается формированием симптома «матового стекла» и при хронизации процесса наличием фиброзных изменений в лёгких с развитием картины «сотового легкого» [249].

По результатам НИР по всему миру, в том числе и по РФ, к наиболее часто встречающимся ИЗЛ относятся идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз лёгких, лимфогенный карциноматоз лёгких и диссеминированный туберкулёз лёгких [14], тогда как на первый план, по результатам наших исследований, к ИЗЛ, встречающимся в Республике Таджикистан, относятся: ГП,

ИФА, микоплазменная пневмония и аспергеллёз легких, остальные ИЗЛ отходят на второй план.

ИЗЛ отличаются сходными клинико-лабораторными, рентгенологическими и функциональными проявлениями, свидетельствующими об интерстициальном поражении лёгких [273].

Тяжёлое течение и прогрессирование ИЗЛ могут являться причиной ошибочной трактовки диагноза, и пациенты лечатся под маской других заболеваний (пневмония, обструктивный бронхит, туберкулёз) [17].

Климатические условия Республики Таджикистан (РТ): сухой и жаркий климат, потенцирует действие хлопковой пыли и токсическое действие пестицидов на органы дыхания, способствуя развитию ИЗЛ и усугубляя течение заболевания [119].

В клинической практике мы зачастую встречаем ошибочную постановку и трактовку диагноза в догоспитальном и госпитальном периодах заболевания, что часто влечет за собой прогрессирование ИЗЛ, приводя к летальному исходу.

Вопрос о постановке точного диагноза на максимально ранних стадиях интерстициальных болезней лёгких является актуальным.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвящённых изучению этиологической структуры, региональных факторов риска возникновения, особенностей клинического течения ИЗЛ в Республике Таджикистан.

Исходя из вышеизложенного, нами поставлена цель установить этиологическую структуру и частоту случаев, региональные факторы риска развития, особенности клинического течения интерстициальных заболеваний лёгких в РТ и разработать алгоритм их ранней диагностики.

Для реализации указанной цели нами поставлены следующие задачи:

1. Проводить анализ частоты случаев и этиологической структуры у пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМЦ РТ за 2013-2020гг.
2. Изучить региональные факторы риска развития ИЗЛ в РТ.

3. Установить особенности клинического течения, гемореологические, коагуляционные, иммунологические нарушения и рентгенологические особенности ИЗЛ.
4. Изучить микробиологическую структуру мокроты, цитологический состав бронхоальвеолярного лаважа, функцию внешнего дыхания и морфофункциональное состояние сердца у пациентов с ИЗЛ.
5. На основе полученных данных разработать и рекомендовать научно обоснованный алгоритм ранней диагностики ИЗЛ.

Для решения поставленных задач в исследование вошли 616 пациентов с установленным диагнозом - ИЗЛ, в возрасте от 18 до 73 лет, поступивших в терапевтические отделения ГУ НМИЦ Республики Таджикистан.

Среди обследуемых больных преобладали пациенты мужского пола в возрасте от 40-50 лет.

Критериями включения были: гиперсенситивная пневмония, идиопатический фиброзирующий альвеолит, лейкоэмический пневмонит, пневмоцистная пневмония, интерстициальный пневмонит при микоплазменной и вирусно-бактериальной инфекции, ревматоидном артрите, аспергиллёзе и саркоидозе.

Критериями исключения явились: интерстициальный пневмонит при коронавирусной инфекции, при туберкулезе легких, карциноматозе, врожденных пороках сердца, хирургических патологиях легких, несогласие пациентов.

Исследование проводилось в несколько этапов: на первом этапе, на основании данных историй болезней ретро и проспективно изучали возрастную - половую аспекты, этиологическую структуру и частоту пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в терапевтические отделения ГУ НМИЦ Республики Таджикистан за 2013 - 2020 гг. Получали письменное согласие пациентов на участие в клиническом исследовании.

Затем все полученные базы данных ставили в электронную таблицу программы Microsoft Excel.

На втором этапе проводили тщательный анализ основных факторов риска, способствующих возникновению ИЗЛ с учётом региональных особенностей Республики Таджикистан.

На третьем этапе проведен сравнительный анализ ведущих клинических симптомов, тяжесть течения и возможные осложнения ИЗЛ.

На четвертом этапе с целью выявления гемореокоагуляционных нарушений проведен глубокий сравнительный анализ между ИЗЛ.

На пятом этапе проведен сравнительный анализ как клеточного, так и гуморального иммунитета у пациентов с ИЗЛ в зависимости от варианта течения.

На шестом этапе были исследованы микробиологическая структура мокроты, состояние клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа, вентиляционная функция легких и морфофункциональное состояние сердца у пациентов с ИЗЛ.

На седьмом этапе глубоко проанализированы результаты рентгенологических методов исследования органов грудной клетки при ИЗЛ.

На догоспитальном этапе пациенты с ИЗЛ лечились под «маской» других заболеваний: пневмония (40,8%), бронхопневмония (42,2%), туберкулёз лёгких (13,5%) и БА (3,3%).

Длительность течения ИЗЛ на момент наблюдения варьировала от одного месяца до 2,5 лет; медиана составила 5 месяцев.

Для верификации диагноза ИЗЛ проведены комплексные клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования: клиничко-анамнестические, общеклинические и биохимические; аллерго-иммунологическое, микробиологическое и микроскопическое исследование мокроты, ПЦР диагностика ВИЧ и *Aspergillus*, и серологическое исследования специфических антител IgM, и IgG к вирусу герпеса и ЦМВ.

Рентгенодиагностику легких проводили в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре. Проведена цифровая рентгенодиагностика лёгких (Philips, Германия) и КТВР.

Определяли степень поражения лёгких с учётом тяжести течения ИЗЛ: при лёгком течении заболевания на КТВР обнаруживают только симптом «матового стекла» с размерами не более 3см.

При среднетяжелом течении ИЗЛ наблюдаются единичные слияния между собой феномена «матового стекла» с поражением лёгочной ткани от 25 до 50%.

При тяжёлом течении заболевания на фоне феномена «матового стекла» обнаруживают прогрессирование фиброзных изменений с привлечением более половины лёгочной паренхимы.

При крайне тяжелом течении объём поражения лёгочной паренхимы составляет более 75%, при наличии чаще левостороннего экссудативного плеврита.

Для верификации диагноза «лейкемия» проводили цитологическое исследование костного мозга методом стерильной пункции.

Методом спирографии исследовали вентиляционную функцию лёгких.

Исследовали показатели гемостаза: время свертывания крови, время рекальцификации плазмы, протромбиновый индекс и тромбиновое время, толерантность плазмы к гепарину, концентрацию фибриногена, Д – димера.

Транс-бронхиальную биопсию лёгких проводили натошак по показаниям.

Состояние кардиоваскулярной системы определяли методом электрокардиографии, эхокардиографии и доплерографии.

Величину насыщения венозной крови кислородом (сатурацию) определяли пульсоксиметром. Показателями сатурации в пределах нормы считался уровень SpO₂ от 96-до 100%. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени считалась при снижении сатурации от 94% до 90%; при ДН II степени уровень SpO₂ снижался от 89%-75%, уровень SpO₂ менее 60% считался гипоксической комой.

Все пациенты осмотрены соответствующими специалистами, соблюдая междисциплинарный подход (кардиолог, инфекционист, гематолог, онколог, ревматолог).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием ПК и пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, США).

Количественные показатели представлены в виде их среднего значения (M) и его ошибки (m), качественные показатели представлены в виде абсолютных значений с вычислением процентов (%).

Парные сравнения между количественными показателями в группах оценивались по U-критерию Манна-Уитни, а между качественными показателями - по критерию χ^2 , включая поправку Йетса и очный критерий Фишера.

Для множественных сравнений в количественных группах использовался Н-критерий Краскела-Уоллиса, в качественных - критерий χ^2 для произвольных таблиц. Значимость корреляционной связи оценивалась по Спирмену. При уровне $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза.

Этиологическая структура и частота пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких варьировала по-разному.

Из 616 пациентов с ИЗЛ гиперсенситивная пневмония (ГП) (133 чел.; 21,5%) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) (125 чел.; 20,2%) и микоплазменная (123 чел.; 20,0%) (МП) диагностированы чаще.

Различные формы лейкоза (РФЛ) (77 чел.; 12,5%), вирусно-бактериальная пневмония (ВБП) (63 чел.; 10,2%) занимали второе место.

Остальные заболевания встречались достаточно редко: пневмоцистная пневмония без ВИЧ инфекции (ПЦП) (43 чел.; 7,0%); саркоидоз (21 чел.; 3,4%), аспергиллёз (17 чел.; 2,7%), ревматоидный артрит (14 чел.; 2,2%).

В качестве группы контроля использованы 35 пациентов с обычной бронхопневмонией, сопоставимых по возрасту и полу (с мелкоочаговыми диссеминациями в нижних и средних отделах лёгких, с ограниченными поражениями).

Из 616 пациентов с ИЗЛ ГП, ИФА и МП выступают на первый план, РФЛ и ВБП занимают второе место, тогда как остальные нозологические формы встречались довольно редко.

Основную массу обследованных больных составили пациенты с острым течением ГП и хроническим течением ИФА.

Острое течение заболевания у пациентов с ГП в 1,7 раза превалировало по отношению к лицам с ИФА, тогда как хроническое течение заболевания у пациентов с ИФА почти в 2 раза (1,9) превалировало над больными с ГП.

Таким образом, в основном, среди обследованных ИЗЛ пациенты с острым течением ГП и хроническим течением ИФА превалировали.

Из общего количества пациентов (n=616), страдающих ИЗЛ, жителями села оказались 423 чел. (68,6%), города – 193 (31,3%). Жители села, страдающие ИЗЛ, почти в 2 раза превалируют над жителями, проживающими в городе.

Основными этиологическими факторами ГП являются сенсibilизации к домашней пыли, растительным, органическим, пищевым, грибковым и лекарственным агентам [48].

Результаты наших исследований показали, что факторами риска развития ГП в РТ явились (полиаллергия): хлопковая пыль (50,3%), запах сена (35,3%); мучная (32,3%), зерновая (25,3%) и домашняя пыль (6,0%); опилки древесины (11,2%); пшеница (5,2%), шерсть животных (3,7%) и цемент (11,1%).

Из пищевых продуктов при ГП яйца (35,3%), мёд (32,3%), молоко (32,3%), рис (20,3%), кофе (19,4%) занимали особое место.

Развитию лекарственных аллергических реакций при ГП способствовали антибиотики пенициллинового ряда (14,2%), сульфаниламиды (5,2%), антигельминтные препараты (5,2%).

У пациентов с ИФА из химических агентов - стекло (4,8%), асбест (1,6%), цемент (1,6%) и керамика (4,0%) явились пусковым механизмом в развитии ИФА, тогда как в 72,0% случаев причина ИФА осталась неизвестной.

Таким образом, факторами риска развития ГП в РТ явились: хлопковая пыль, запах сена, мучная, древесная, зерновая и домашняя пыль; пищевые и лекарственные аллергены, тогда как при ИФА этиологический фактор, хотя остаётся невыясненным, химические агенты и силикаты явились пусковым механизмом в развитии ИФА.

ГП в РТ встречалась чаще всего у хлопкоробов (67 чел.; 50,3%), у лиц, работающих на хлопкоочистительных заводах (27 чел.; чел.; 20,2%), у зерноводов

(23 чел.; 17,2%), в хлебопекарне (7 чел.; 5,2%), на мебельной фабрике (5 чел.; чел.; 3,7%), по обработке древесины (15 чел.; 11,2 %), на цементном заводе (7 чел.; 5,2%), в стеклорезном цехе (9 чел.; 6,7%), по производству керамики (5 чел.; 3,7%).

Таким образом, в процессе трудовой деятельности на работающего воздействуют факторы производственной среды (аллергофакторы), которые могут оказать негативное влияние на состояние органов дыхания у пациентов с ГП.

Клиническая картина ИЗЛ индивидуальна и зависит от её формы, длительности и частоты воздействия провоцирующего фактора.

По клиническому течению выделяют 3 формы ГП и ИФА: острое, подострое и хроническое.

При остром течении ИФА летальность встречается через 1/5-2 года после появления первых клинических симптомов заболевания; при подостром течении смерть наступает через 2-5 лет.

При хронизации процесса этот показатель составляет в среднем 6-8 лет от начала первых признаков заболевания.

При ретроспективном анализе историй болезней было выявлено, что все формы ИЗЛ (ГП, ИФА, микоплазменная, вирусная, пневмоцистная и лейкоцитарная пневмония) имели схожие клинические, лабораторные, функциональные и отдельные рентгенологические показатели, позволяющие предполагать интерстициальное поражение лёгких, но необходимо подчеркнуть, что при тщательном анализе каждого случая в отдельности выявлены особенности различия этих патологий.

У пациентов с ГП и ИФА были сопоставлены некоторые клинические симптомы. В результате наших исследований выявлено, что одышка в покое у пациентов с ИФА в 2,4 раза превалировала по отношению к больным с ГП, тогда как одышка при физической нагрузке в 1,6 раза была больше у пациентов с ГП по отношению к лицам с ИФА.

При остром течении ГП и ИФА встречалась одышка в покое (14,2% и 33,0%), при хроническом течении постоянная одышка играла главенствующую

роль (90,0% и 100,0%); сухой кашель при остром течении ГП и ИФА встречался чаще (90,4% и 87,8%); кровохарканье в основном наблюдалось у пациентов с хроническим течением ИФА (15,7% и 27,1%).

Слизисто-гнойная мокрота встречалась в большинстве случаев в обеих группах (74,2% и 68,4%).

Гипертермия более $<39^{\circ}\text{C}$ в 2 раза чаще встречалась у пациентов в остром периоде ИФА, менее $<39^{\circ}\text{C}$ в 4,4 раза и $1,5$ раза и меньше $<38^{\circ}\text{C}$ почти в 3 раза преобладали у пациентов в остром периоде ГП по отношению к пациентам с ИФА.

Озноб в 2,5 раза и потливость в 2 раза больше обнаружены у пациентов с ИФА в остром периоде заболевания по отношению с ГП.

Крепитирующие хрипы у пациентов обеих групп выслушивались в большинстве случаев в хронической стадии заболевания (100,0% и 54,3%).

Сухие свистящие хрипы, в основном, встречались в остром периоде ГП и ИФА (84,1% и 69,7%).

Мелкопузырчатые хрипы в 2 раза чаще встречались у лиц с ИФА по отношению к больным с ГП (33,0% против 15,8%).

Утолщение концевых фаланг пальцев обнаружены у пациентов обеих групп при хронизации процесса (64,2% и 51,0%), артралгии в 4 раза, снижение массы тела в 3,8 раза больше встречались у пациентов с ИФА по отношению к больным с ГП.

В связи с прогрессированием легочной гипертензии с развитием хронического легочного сердца у пациентов обеих групп гематомегалия и отеки на ногах встречались почти с одинаковой частотой (55,7% и 50,0%; 55,7% и 50,0%).

Таким образом, несмотря на сходные клинические проявления у пациентов с ИЗЛ по ходу научного исследования выявлены статистически значимые различия в каждом отдельном случае.

У всех пациентов с РФЛ (87,0%), СЛ (81,6%), ВБП (74,6%) и ПЦП (76,4%) одышка наблюдалась в покое, а у остальных пациентов с ИЗЛ при физической нагрузке.

Изучение характера мокроты у пациентов с ИЗЛ показало, что сухой кашель в большинстве случаев обнаружен у больных вирусной (84,1%) и пневмоцистной пневмонией (35,0%) и при интерстициальном поражении лёгких, у пациентов с ревматоидным артритом (35,7%); слизистая мокрота встречалась чаще при саркоидозе лёгких (71,4%), микоплазменном пневмоните (59,4%); слизисто-гнойная мокрота бала у всех пациентов с СЛ (76,1%), при РА (35,7%) и РФЛ (87,0%).

Гипертермия более $>39^{\circ}\text{C}$ встречалась, в основном, у пациентов с РФЛ (89,6%), ПЦП (76,4%); гипертермия $<39^{\circ}\text{C}$ чаще встречалась при АЛ (53,0%) и РА (50,0%). Гипертермия $<38^{\circ}\text{C}$ обнаружена у пациентов при СЛ (66,6%), РА (50,0%) и ВБП (49,6%).

Проливная потливость, в основном, встречалась у всех пациентов с РФЛ (100,0%), ПЦП (100,0%) и ВБП (88,8%).

Аускультативно крепитирующие хрипы чаще прослушивались у пациентов с РФЛ (78,1%), РА (55,7%), ВБП (52,1%), СЛ (49,4%) и МП (45,5%), тогда как мелкопузырчатые хрипы обнаружены в более чем половине случаев у пациентов с РА (64,2%), СЛ (52,3%), тогда как крепитирующие хрипы прослушивались у пациентов с РФЛ (75,3%), ВБП (63,4%), РА (55,7%).

Болевой синдром был более выражен у больных СЛ (81,0%), РФЛ (75,3%), и ВБП (48,0%).

Признаки гепатоспленомегалии, в основном, были характерны для пациентов с РФЛ (96,3%) и ПЦП (16,2%).

Геморрагические высыпания (71,0%) и кровотечения (85,4%) встречались у пациентов с РФЛ. Оссалгии были характерны для всех пациентов с РФЛ.

Увеличение лимфатических узлов наблюдалось у пациентов с саркоидозом лёгких (100,0%) и РФЛ (87,0%).

Висцеральные поражения внутренних органов были характерны для всех пациентов с канцероматозом лёгких и РФЛ (97,4%).

Таким образом, хотя, на первый взгляд, клинические картины ИЗЛ сходны между собой, но каждая, все же, индивидуальна.

В результате сопоставления основных ИЗЛ в остром периоде заболевания выявили различия между ними по выраженности дыхательной недостаточности, интоксикационного и болевого синдромов.

Дыхательная недостаточность, интоксикационный синдром у пациентов с вирусно-бактериальной, пневмоцистной и лейкемической пневмонией были более выражены по отношению к микоплазменной пневмонии в виде сотрясающего озноба, гектической температуры, проливной потливости, наличия кровохарканья.

Геморрагический синдром был характерен для пациентов с РФЛ.

Хроническое легочное сердце, в основном, развивалось у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА. У этих категорий лиц электрокардиографические изменения характеризовались появлением R-тип ЭКГ в правых грудных отведениях.

В отведении V1 комплекс QRS представлен формами qR, R, Rs, высокими зубцами RII-III, RI и отклонениями электрической оси предсердия направо, тогда как при ВБП, ПЦП, РФЛ ни в одном случае ХЛС не развивалось, возможно с агрессивным течением этих заболеваний.

У больных с СЛ чаще регистрировались нарушения ритма сердца в виде экстрасистолии и AV блокады, реже мерцательная аритмия.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с ВБП, ПЦП, РФЛ наиболее чаще развивался токсический миокардит.

Пациенты с токсическим миокардитом, в первую очередь, жаловались на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, тяжесть в области сердца, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, потливость, недомогание.

При сопутствии эксудативного перикардита болевой синдром усиливался при глубоком вдохе.

Перкуторно размеры сердца были увеличены до кардиомегалии. Аускультативно тоны сердца были приглушены и выслушивался систолический шум на верхушке у всех пациентов, у 25,0% больных прослушивалось расщепление и раздвоение I тона на верхушке и акцент II тона над легочной артерией в более чем половине случаев. В 77,0% случаев регистрировалась тахикардия, в 15% случаев – брадикардия.

Электрокардиографические показатели токсического миокардита характеризовались снижением сегмента ST и амплитуды зубца T (56,0%), заостренными зубцами T (33,0%) и отрицательным зубцом T (77,0%), патологическим зубцом Q (27,0%).

У пациентов с токсическим миокардитом нарушения ритма и проводимости регистрировались на ЭКГ в виде экстрасистолии (7,0%), мерцательной аритмии (3,0%), пароксизмальной тахикардии и блокады ветвей пучка Гиса (2,5%).

У пациентов с ГП, ИФА и СЛ в большинстве случаев обнаружена гемодинамическая нагрузка на правый желудочек (71,4%; 90,0%; 46,6%), гипертрофия правого желудочка (67,1%; 86,0%; 40,0%) и ишемические изменения миокарда (64,2%; 79,3%; 86,6%) и суправентрикулярная (21,4% и 18,4%; 20,0) и желудочковая экстрасистолия (10,0%; 9,7%; 20,0%), мерцательная аритмия (6,0%; 6,0%; 13,0%), ишемические изменения в миокарде (90,0; 89,9%; 86,6%), неполная блокада правой ножки (6,0%; 9,7%; 6,6%) и полная блокада левой ножки пучка Гиса (6,6%) встречались у пациентов с ИФА и СЛ (3,3% и 6,6%).

Электрокардиографические изменения в виде ишемических изменений в миокарде (86,6%), снижения процессов реполяризации (86,6%), суправентрикулярной (20,0%) и желудочковой экстрасистолии (20,0%), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (6,6%) были характерны для пациентов с саркоидозом лёгких.

Таким образом, электрокардиографически регистрируемые клинические проявления *Cor-pulmonalis* и нарушения ритма были характерны, в основном, для пациентов с ГП и ИФА.

Ишемические изменения миокарда, снижение процессов реполяризации и нарушения ритма были более свойственны для пациентов с саркоидозом лёгких.

Эходоплерокардиографически были зарегистрированы утолщение правых отделов сердца, повышение давления в лёгочной артерии, нарушение диастолической функции правого желудочка у пациентов с ГА, ИФА.

Результаты Эхо-доплеро-КГ исследований показали, что морфологические параметры сердца (ПЖ, $P_{\text{сис. ЛА}}$, КДРЛЖ) были увеличены, тогда как фракция выброса (ФВ) была снижена у пациентов с ГП и ИФА, осложненными хроническим лёгочным сердцем.

Пациенты с токсическим миокардитом в первую очередь жаловались на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, тяжесть в области сердца, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, тяжесть в правом подреберье, потливость, недомогание.

При сопутствии экссудативного перикардита болевой синдром усиливался при глубоком вдохе.

При развитии застойной сердечной недостаточности пациенты были в положение ортопноэ.

Визуально определялся акрацианоз, набухшие шейные вены и отёки на нижних конечностях.

Пальпаторно определялась гепатомегалия, аускультативно в лёгких прослушивались мелкопузырчатые влажные хрипы.

Перкуторно размеры сердца были увеличены до кардиомегалии. Аускультативно тоны сердца были приглушены и выслушивался систолический шум на верхушке у всех пациентов, у 25,0% больных прослушивались расщепление и раздвоение I тона на верхушке и акцент II тона над лёгочной артерией в более половине случаев.

В 77,0% случаев регистрировалась тахикардия, в 15% случаев – брадикардия.

На ЭКГ в зависимости от стадии миокардита наблюдалось изменение определенных зубцов: в I острой стадии сегмент ST смещался вниз (33,0%), вверх (27,0%) от изолинии, установлено уменьшение амплитуды зубца Т (39,0%).

В динамике через 2 недели были зарегистрированы отрицательные, заостренные зубцы Т.

На ЭКГ были зарегистрированы экстрасистолия (3,0%), пароксизмальная тахикардия (5,7%), неполная блокада ветвей пучка Гиса (3,2%) и мерцательная аритмия (5,4%).

Результаты эхокардиографических исследований показали снижение сократимости миокарда, наличие признаков экссудативного перикардита, утолщение межжелудочковой перегородки, дилатацию камер сердца.

С целью выявления гемореокоагуляционных нарушений проведен глубокий сравнительный анализ между ИЗЛ.

При сравнительном анализе гемограммы выявлены статистически значимые различия между основными формами ИЗЛ.

Уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с интерстициальным поражением легких, обусловленным РФЛ и ПЦП, отличался от показателей сравнительных и контрольной групп (здоровых лиц) в виде анемии и тромбоцитопении тяжелой степени, тогда как между пациентами с другими интерстициальными поражениями легких (ГП, ИФА, МП, АС) резких статистически значимых различий не было.

Гиперлейкоцитоз, в основном, встречался у пациентов с лейкозным интерстициальным пневмонитом.

Гиперлейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево и ускорение скорости оседания эритроцитов свидетельствовали о тяжести течения и прогрессировании заболевания.

Уровень эозинофилов достоверно был выше у пациентов с ГП, РФЛ, и АС, что свидетельствовало не только о наличии аллергического фактора, но и выраженной интоксикации организма.

Анемия тяжёлой степени, гиперлейкоцитоз и бластные клетки встречались у пациентов с лейкозным интерстициальным пневмонитом.

Сравнительный анализ показателей гемореокоагуляции у пациентов с ИЗЛ позволил выявить достоверные различия, у пациентов с ГП, ИФА, ВБП и ПЦП установлены значительные сдвиги в системе гемостаза: в виде симптоматического эритроцитоза, повышения уровня гемоглобина, гематокрита и фибриногена, что свидетельствует о негативном прогностическом значении, связанном с риском развития тромбозных осложнений и летальных случаев, тогда как при РФЛ были обнаружены геморрагические осложнения в связи с тромбоцитопенией.

Таким образом, гемокоагуляционные и реологические нарушения у пациентов с ИЗЛ, в основном, связаны с нарастанием гипоксемии, гиперкапнии и нарушением вязкости крови.

Сравнительный анализ иммунологического статуса у пациентов с хроническим течением гиперчувствительного пневмонита, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, различными формами лейкоза и пневмоцистной пневмонией были обнаружены лейкопения, лимфопения, и подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета.

У больных с острым течением этих же патологий было установлено достоверное повышение этих показателей ($p < 0,01$).

Таким образом, сопоставление иммунологических показателей свидетельствует, что у пациентов с ИЗЛ, в зависимости от течения заболевания (острое или хроническое), выявлены достоверные различия в виде повышения или же снижения иммунологических показателей, что несомненно влияет на исход заболевания.

При тяжёлом течении любых пневмоний устанавливаются вирусно-бактериальные миксинфекции, что обуславливает необходимость своевременного выявления, терапии и профилактики бактериальных пневмоний, ассоциированных с вирусной инфекцией [77].

Наиболее часто интерстициальное поражение лёгких при лейкемии

обнаруживается после применения ПХТ, чем при лейкозной инфильтрации лёгких, отличающейся токсическим и иммуносупрессивным действием [63].

Микробиологическая структура мокроты, способной вызвать интерстициальное поражение лёгких, у пациентов с ОЛ бывает различной: бактерии (55%), вирусы (33%), *Candida* (25%) и пневмоцисты (25%) [19].

Сопоставление микробиологической структуры мокроты у пациентов с РФЛ отличалась от микрофлоры мокроты больных с БВП.

Из 77 пациентов с острым лейкозом и 63 пациентов с БВП в более половине случаев (49 чел.; 63,6% и 39 чел.; 62,0%) кашель был продуктивным.

У пациентов с ОЛЛ, ассоциированным, и БВП в мокроте была обнаружена микробная ассоциация: *S.aureus* (25 чел.; 32,6%), *pyogenius* (19 чел.; 24,6%) и *Klebsiella* (7 чел.; 9,0%) были характерны для пациентов с ОЛ, тогда как у пациентов с БВП в основном встречались *S.aureus* (33 чел.; 52,3%), *herpes simplex* (49 чел.; 77,7%) и ЦМВ (14 чел.; 22,2%).

Из 70 пациентов ГП и 92 больных ИФА с хроническим течением заболевания в основном были обнаружены микробные ассоциации в виде *S.aureus* (12 чел.; 17,1%; и 9 чел.; 9,7%), *pyogenius* (9 чел.; 13,0% и 43 чел.; 46,7%).

У 15 (19,4%) больных с ОЛ в мокроте была обнаружена *Mycoplasma pneumoniae* из рода *Candida*.

Возможно, это связано с получением ранее высоких доз кортикостероидов и химиопрепаратов.

Таким образом, микробиологическая структура мокроты у пациентов с ОЛ и БВП характеризовались микробной ассоциацией: у пациентов с ОЛ, ассоциированным интерстициальным пневмонитом (ИП) в мокроте была обнаружена микробная ассоциация: *S.aureus*, *Pyogenius*, *Klebsiella* и *Mycoplasma*, у пациентов с БВП в основном встречались *S.aureus*, *Herpes simplex* и ЦМВ, тогда как у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА были выявлены *S.aureus*, *Pyogenius*. *Mycoplasma pneumoniae* из рода *Candida* была обнаружена в основном у пациентов с ОЛ, осложненным ИП.

Возможно, это связано с ранее полученными высокими дозами

кортикостероидов и химиопрепаратов.

Исследование клеточного состава БАЛ при ИЗЛ является редко специфичным и, с другой стороны, при наличии нормального клеточного состава интерстициальное поражение лёгких не исключается.

Лимфоцитарный тип клеточного состава, в основном, встречался у пациентов с ГП, ИФА, саркоидозом, ПЦП; нейтрофильный тип клеточного состава свидетельствовал об остроте воспалительного и инфекционного процессов в легких.

Эозинофильный тип отражал не только степень аллергизации, но и степень токсичности при неопроцессе.

Смешанный тип клеточного состава, сопровождавшийся значительным увеличением процента эозинофилов и лимфоцитов, был характерен для пациентов с ГП, ВБП и ЛП.

Увеличение числа нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ИЗЛ.

Таким образом, исследование БАС не является специфичным и в процессе диагностики это исследование необходимо использовать в комплексе с клинико-лабораторными и рентгенологическими методами исследования.

В результате диффузного поражения легочной паренхимы и уменьшения расправительной функции легких у пациентов с ИЗЛ зарегистрирован рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания, где одновременно снижаются жизненная емкость легких (ЖЕЛ; VC) и объем форсированного выдоха (ОФВ1; FEV1), форсированная жизненная емкость легких (FVC (л)), FEV1 л/с, FEV1/ FVC; минутный объем скорости (FEF25), резерв дыхания (РД %), PEF (л/с), средняя объемная скорости (FEF25-75 л/с).

У пациентов с РФЛ, ВБП, ИФА, ГП, ПЦП показатели вентиляционной функции лёгких были резко сниженными по отношению к пациентам с МП, СЛ, АГ и РА и более значительно снижены по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, вентиляционная функция легких у пациентов с хроническим течением ИЗЛ была более значительно снижена по отношению к

лицам с острым течением заболевания в связи с развитием необратимых изменений в паренхиме легких.

Компьютерная томография высокого разрешения является «золотым стандартом» в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких.

Из-за дороговизны и несвоевременного проведения рентгенологических методов исследования может произойти ошибочная постановка диагноза.

Несмотря на идентичность рентгенологической картины при ИЗЛ в результате проведенных исследований нами установлено, что рентгенологические проявления при ИЗЛ были разнообразны в зависимости от течения и стадии заболевания.

В большинстве случаев у пациентов с ИЗЛ пневмонический очаг был расположен двухсторонне, чаще слева в нижних долях: канцероматоз лёгких (100,0%), АЛ (100,0%), ГП (92,4%), ВБП (88,8%), ИФА (88,0%), РФЛ (85,7%), ПЦП (83,7%), РА (78,5%) МП (57,0%).

Пневмонический очаг в верхней доле, в основном, был локализован в прикорневой зоне у больных с СЛ (50,0%), ПЦП (26,7%) и ГП (28,4%). Среднюю долю пневмонический очаг охватывал при АЛ (29,6%) и СЛ (18,7%).

Сравнительный анализ рентгенологических признаков у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких показал, что обширные долевые инфильтраты в нижних долях легких, с прикорневой интерстициальной инфильтрацией отмечались у пациентов с РФЛ (85,4%), ПЦП (28,3%), АГ (23,5%), МП (22,0%).

На рентгенограмме в тканях легких были видны множественные рассеянные узелки (до 5-7 мм) у пациентов с МП (82,3%), РФЛ (41,8%) и ПЦП (22,3%).

Увеличение узелков, их слияние, образование скоплений были обнаружены у больных с РФЛ (60,0%) и ВБП (38,4%).

Нарушение архитектоники и утолщение междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений отмечены у пациентов АГ, РА и МП. Расширение просвета бронхов чаще были обнаружены у пациентов с РФЛ (34,5%), и с хроническим течением ИФА (20,0%).

Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем жидкости наиболее чаще встречалось у пациентов с РФЛ (60,0%).

Диффузно и диффузно-мозаичные снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» зарегистрированы в основном при остром течении РФЛ (63,6%) и ИФА (26,4%).

Субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону обнаружены у больных с РФЛ (85,4%).

Негомогенное увеличение внутригрудных лимфатических узлов на рентгенограмме отмечено у пациентов с ПЦП (40,2%) и РФЛ (34,0%).

Группа сливающихся очаговых теней размером 1-1,5см – захватывающих бронхи и окружающих сегмент лёгкого, отмечена у больных ПЦП (13,4%).

На КТВР легких у всех больных с АГ (100,0%) были обнаружены полости размерами 2-5см, внутри с содержимым однородной плотности и структуры (мицелий гриба).

И в 55,2% случаев у больных с ПЦП на КТВР было зарегистрировано гомогенное увеличение лимфатических узлов средостения.

Обнаружена схожесть и некоторые отличия рентгенологической картины между ИЗЛ: при остром ГП зоны «матового стекла» были менее выражены и локализованы в срединной части лёгких.

При ИФА они были более выраженными и расположены в заднесрединных зонах, отличаясь ранним развитием фиброза и картины «сотового легкого».

При лейкоэмическом пневмоните обнаружены диффузно-мозаичные снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону и образованием массивных плевритов без явлений фиброза.

Таким образом, по ходу нашего научного исследования выявлено, что рентгенологическая картина у пациентов с ИЗЛ была разнообразна, в зависимости от варианта течения, ее степень поражения нарастала по мере прогрессирования заболевания и хронизации процесса.

Своевременное раннее назначение КТВР предотвращает позднюю диагностику и грозные осложнения ИЗЛ. КТВР на современном этапе остаётся «золотым стандартом» в диагностике ИЗЛ.

В приведенном наблюдении данные рентгенологического исследования у больных с ИЗЛ позволяют выявить фазу поражений бронхолегочных структур и развившихся осложнений.

Рентгенологические картины у пациентов с ИЗЛ отличались двусторонней локализацией поражённой лёгочной паренхимы, в большинстве случаев локализацией в нижних долях лёгких, по типу «матового стекла» в ранней стадии болезни; нарушением лёгочной архитектоники и утолщением междольковых перегородок в виде «сотовых» изменений в поздней стадии заболевания.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Установлена частота и структура ИЗЛ в Республике Таджикистан. К наиболее часто встречающимся ИЗЛ относятся: гиперсенситивный пневмонит (21,5%), идиопатический фиброзирующий альвеолит (20,2%), микоплазменная пневмония (20,0%) [1-А, 2-А, 4-А, 7-А, 9-А, 10-А, 17-А, 23-А, 25-А].
2. Выявлены региональные факторы риска развития ИЗЛ в Республике Таджикистан: сухой и жаркий климат, растительная пыль (хлопок и зерно); сельскохозяйственные пестициды, промышленные аэрозоли, инфекционные агенты [3-А, 4-А, 18-А].
3. Оценена диагностическая значимость интерстициальных поражений лёгких при лейкемии и пневмоцистной пневмонии отличающиеся быстро прогрессирующим течением, выраженной дыхательной недостаточностью, интоксикационным, анемическим, иммунодефицитным и гиперпластическими синдромами по сравнению с гиперсенситивным пневмонитом и ИФА [6-А, 9-А, 26-А, 27-А].
4. Установлена высокая корреляционная связь между выраженностью интерстициального поражения лёгких и общим количеством эритроцитов ($r=0,97$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=0,73$, $p<0,05$) и тромбоцитов ($r=0,77$; $p<0,05$) у пациентов с лейкемией, по мере увеличения лейкозной инфильтрации лёгких, степени анемии и тромбоцитопении. Гемокоагуляционные и реологические нарушения, в основном, были связаны с нарастанием гипоксемии, гиперкапнии и нарушением вязкости крови [19-А, 20А, 21-А, 22-А, 28-А].
5. Сопоставлены иммунологические показатели у пациентов с хроническим и острым течением ГП, ИФА, РФЛ, ПЦП и выявлены: при хроническом течении ГП, ИФА, РФЛ и ПЦП выявлены подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета, тогда как у больных с острым течением ГП и

ИФА обнаружено достоверное повышение как клеточного, так и гуморального иммунитета [12-А, 13-А, 17-А].

6. Обнаружено, что ХЛС, в основном, развивалось у пациентов с хроническим течением ГП и ИФА, тогда как у пациентов с ВБП, ПЦП, РФЛ наиболее чаще развивался токсический миокардит и ни в одном случае ХЛС не успевало развиваться в связи с агрессивным течением этих заболеваний [8-А, 14-А, 15-А, 21-А, 23-А].
7. Обнаружены схожесть и некоторые отличия рентгенологической картины между ИЗЛ: при остром ГП зоны «матового стекла» были менее выражены и локализованы в срединной части лёгких, при ИФА они были более выраженными и расположены в заднесрединных зонах, отличаясь ранним развитием фиброза и картины «сотого лёгкого»; при лейкопневмоните обнаружены диффузно-мозаичные снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», субтотальное расплывчатое затемнение со смещением средостения в противоположную сторону и образованием массивных плевритов без явлений фиброза [15-А, 18-А, 20А].
8. Доказано, что исследование клеточного состава БАЛ при ИЗЛ является редко специфичным: лимфоцитарный тип клеточного состава, в основном, встречался у пациентов с ГП, ИФА, саркоидозом и ПЦП; нейтрофильный тип свидетельствовал об остроте воспалительного и инфекционного процессов в лёгких, тогда как эозинофильный тип отражал не только степень аллергизации, но и степень токсичности при неопроцессе [16-А, 24-А].
9. В результате диффузного поражения легочной паренхимы и уменьшения расправительной функции лёгких у всех пациентов с ИЗЛ зарегистрирован рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания [5-А, 23-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Алгоритм ранней диагностики ИЗЛ, в основном, должен строиться с учётом аллергологического анамнеза, клинических особенностей и на основании данных КТВР; условий проживания, климатогеографических и профессиональных вредностей, иммунологических методов исследования, исследований функций внешнего дыхания, цитологического исследования БАЛ.
2. Гистологическое исследование проводится только в затруднительных случаях при постановке окончательного диагноза и чаще заменяется мультидисциплинарным подходом с привлечением высококвалифицированных специалистов.

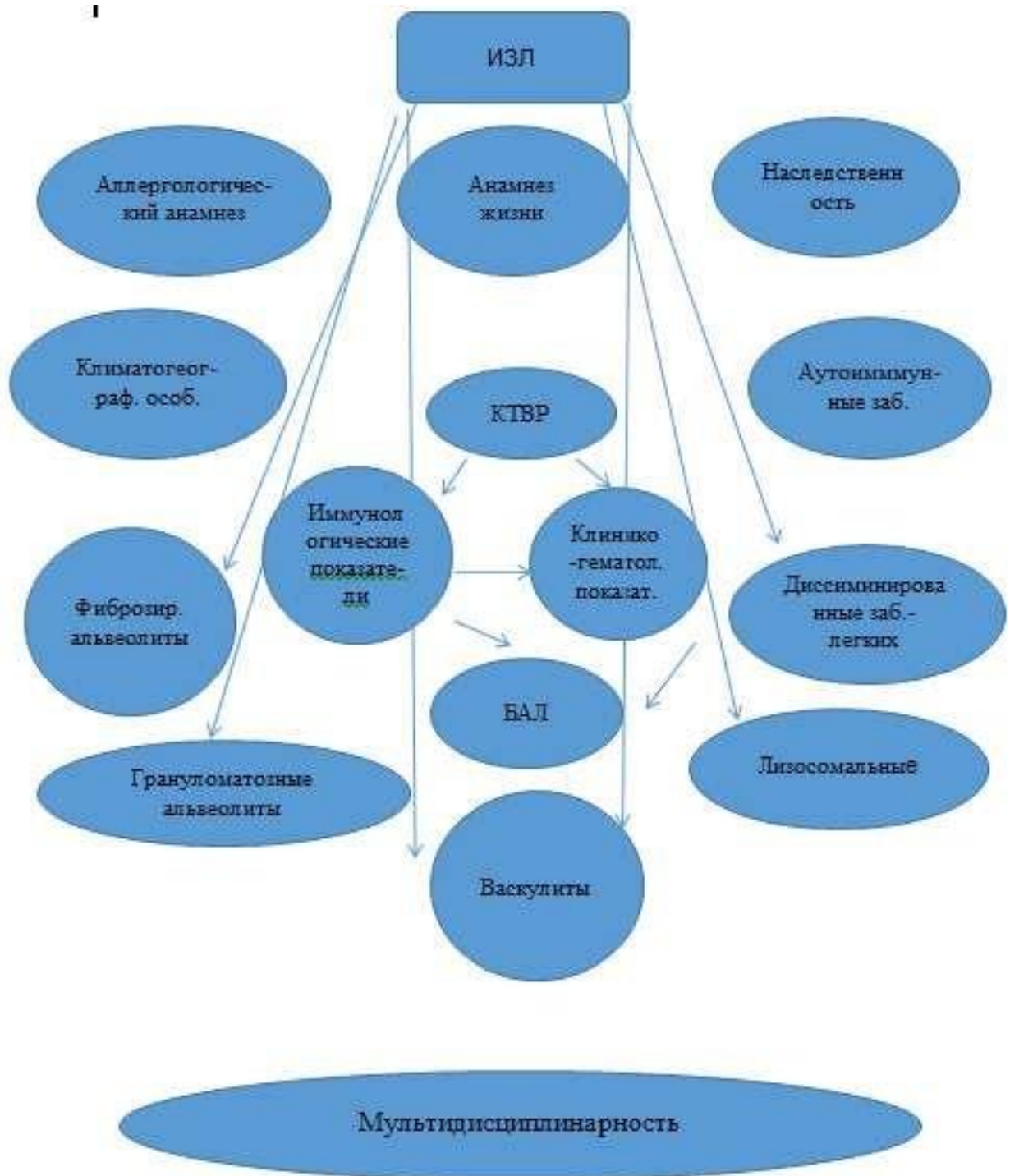


Рисунок 19. – Алгоритм ранней диагностики ИЗЛ

Список литературы

Список использованных источников

1. Авдеев, С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния / С.Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2016. - №2. – С. 37-46.
2. Амансахедов, Р.Б. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии / Р.Б. Амансахедов, И.В. Лимарова, А.В. Перфильев / Вестник рентгенологии и радиологии. - 2016. - Т.97, №2. – С.79-84.
3. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская. - СПб.: Элби-СПб, 2015. - 114 с.
4. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская. - СПб., 2015. – 176 с.
5. Амосов, В.И. Лучевая диагностика редких интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. – СПб., 2012. – С. 222-226.
6. Амосов, В.И. Роль методов лучевой диагностики в раннем выявлении поражений легких при ревматоидном артрите / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – №1(6). – С.50-55.
7. Амосова, Н.А. Сопоставление нарушений кровообращения в легких, выявляемых при рентгеновской и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, с суставными изменениями при магнитной резонансной томографии у больных ревматоидным артритом / Н.А. Амосова, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. - №2(58). – С. 11-16.
8. Аскарлова, Р.М. Атопическая бронхиальная астма в условиях Таджикистана (особенности клинического течения бронхиальной астмы с множественной

- сенсibilизацией, диагностика, вопросы терапии): автореф. дис. ... док. мед. наук // Р.М. Аскарова. - Алматы, 1998. - 124 с.
9. Афтаева, С.Б. Известия высших учебных заведений / С.Б. Афтаева Рыбалкин, Н.Н. Митрофанова // Поволжский регион. - 2016. - № 3 (39). - С.113-119.
 10. Ахмадеева, Э.Н. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике интерстициальных болезней легких у детей / Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков, Г.В. Байкова // Сб. тр. конгр. XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания (Казань, 22-25 окт. 2013 г.); под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2013. – С. 129-130.
 11. Бабаев, И.К. Эколого-гигиеническая оценка применения пестицидов в условиях Республики Таджикистан: автореф. дис. ... канд. мед. наук: // И.К. Бабаев. - Алма-Ата, 1996. - 23с.
 12. Бабанов, С.А. Осложнения фармакотерапии / С.А. Бабанов, О.В. Косарева, Д.О. Осокин // Гериатрическая фармакотерапия. - Самара: Волга–Бизнес, 2011. - 216 с.
 13. Бакенова, Р.А. Интерстициальные болезни легких: клинко-патогенетическая характеристика и предикторы прогрессирования интерстициального фиброза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: // Р.А. Бакенова. - Астана, 2010. - 33с.
 14. Бакенова, Р.А. Инфекции респираторного тракта: роль при интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) / Р.А. Бакенова, Н.М. Бисенкова // Конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса. – М., 2012. – С. 128-129.
 15. Белова, И.Б. Дифференциальная диагностика осложненной пневмонии, туберкулеза легких, рака легких / И.Б. Белова, Т.А. Сотникова // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. - 2015. - № 4. - С. 292-299.
 16. Белослудцева, К.О. Особенности тяжелых негоспитальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных / К.О. Белослудцева // Медицинские перспективы. - 2014. - № 2. - С. 53-60.

17. Белоусов, В.В. Распространенность рецидивов пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-инфицированных потребителей внутривенных наркотических средств / В.В. Белоусов, В.М. Борзунов, П.Л. Кузнецов // Здоровье населения и среда обитания. - 2013. - № 9 (246). - С. 38-40.
18. Белоусов, С.Ю. Выявление ВИЧ-инфицированных пациентов по признакам СПИД-индикаторных инфекций в биопсиях / С.Ю. Белоусов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2016. - № 4 (34). - С. 67-68.
19. Беляков, Н.А. Эпидемиология и инфекции тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции на северо-западе Российской Федерации / Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. - 2015. - № 4. - С. 59-69.
20. Берхеева, З.М. Многолетняя динамика и структура профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан / З.М. Берхеева, А.М. Гиниятова // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т 8, вып. 1. - С.10-17.
21. Бобоходжаев, О.И. Видовая идентификация туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, Ф.Р. Шарипов, А.С. Раджабзода // Вестник Академии наук Молдовы. – 2019. - №3(63). – С.100-103.
22. Бобоходжаев, О.И. Дифференциальная диагностика во фтизио-онко-пульмонологии / О.И. Бобоходжаев, О.А. Махмадов, У.Ю. Сироджиддинова // Учебник: утв. РИСО МЗиСЗНРТ, 2018. - 172 с.
23. Бобоходжаев, О.И. Нетуберкулезные микобактерии и их клиническое значение / О.И. Бобоходжаев, Ф.Р. Шарипов // Учебное пособие. – Душанбе: ТГМУ, 2019. - 140 с.
24. Бобоходжаев, О.И. Факторы риска развития туберкулеза в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, И.С. Махмудзода, А.Г. Гаибов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2016. - №2. – С.30-34.
25. Болевич, С.Б. Деревообрабатывающая промышленность / С.Б. Болевич, Е.А. Коган, Л.В. Козловская // Термомодифицированная древесина. - www.termo-drevesina.ru, www.uraldrev.ru, www.tmd-drevesina.ru, www.t-mw.ru.

26. Болотова, Е.В. Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии в Красноярском крае за 2014 г. / Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко, В.А. Порханов // Пульмонология. - 2015. - №3. -С. 298–302.
27. Болотова, Е.В. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе / Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко, В.А. Порханов // Пульмонология. - 2015. - № 1. - С. 41-44.
28. Борисов, С.Е. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение: дис. ... д-ра мед. наук / С.Е. Борисов. - Москва, 1995. – С. 28.
29. Борисова, Н.К. О вариантах клинико-рентгенологических проявлений саркоидоза органов дыхания / Н.К. Борисова, В.И. Дауров // Проблемы туберкулеза – 1988. – № 3. – С.29.
30. Борисова, О.В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях на примере г. Самара / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко // Наука и инновации в медицине. - 2017. – №2.- С. 10-15.
31. Боровицкий, В.С. Пневноцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В.С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. - 2012. - № 1. - С. 13-20.
32. Браженко, Н.А. Зависимость типов адаптационных реакций организма от клинических характеристик туберкулеза легких / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 46-48.
33. Верхнев, В.А. Опыт организации лечения больных вирусными пневмониями. / В.А. Верхнев // Российский медицинский журнал. - 2012. - № 5. - С. 29-31.
34. Визель, А.А. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2017. - №10(1). – С. 14-21.

35. Визель, А.А. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза / А.А. Визель, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2017. – №2. – С. 93-98.
36. Власов, В.Г. Рентгенологическая характеристика пневмокониозов в современных условиях: дис ... канд. мед. наук // В.Г. Власов. - Томск, 2013, - 23 с.
37. Войцеховский, В.В. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко. – Благовещенск: ОАО «ПКИ Зея», 2010. – 260 с.
38. Войцеховский, В.В. Клинические и морфофункциональные особенности заболеваний бронхолегочной системы при хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.43 / Войцеховский Валерий Владимирович. - Благовещенск, 2009. – 300 с.
39. Галстян, Г.М. Диагностика и структура поражения легких при острой дыхательной недостаточности у больных с депрессиями кроветворения / Г.М. Галстян, В.М. Городецкий, Л.Н. Голтман // Терапевтический архив. – 2002. – № 4. – С. 25–35.
40. Галстян, Г.М. Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике / Г.М. Галстян, Г.А. Клясова, В.М. Городецкий // Программное лечение заболеваний системы крови. Руководство под ред. В. Г. Савченко - М.: ГНЦ РАМН; 2012. - Т.2. – С. 1011-1031.
41. Галяхвостова, Н.О. Особенности современного течения гриппа А(Н¹К¹) Б¹). / Н.О. Галяхвостова. - М. Клиническая медицина. - 2012. - № 6. - С. 18-24.
42. Гафуров, К. Экзогенный аллергический альвеолит хлопка-переработчиков: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук // К. Гафуров. - Москва, 1992. - 31с.
43. Дагбашян, С.С. Легочные осложнения при гемобластозах / С.С. Дагбашян, Р.Х. Кочарян, П.А. Казарян // Новое в гематологии и трансфузиологии. – 2006. – Вып. 5. – С. 159–164.
44. Дейкина, О.Н. Проблемы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких в общесоматическом стационаре / О.Н.

- Дейкина, В.Ю. Мишин, А.Г. Малявин // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т. 88, № 4. - С. 122-123.
45. Демко, И.В. Лекарственная аллергия / И.В. Демко // Сиб. мед. обозрение. - 2013. - №4. - С.83-88.
46. Деревообрабатывающая промышленность / С.Б. Болевич [и др.] // Термомодифицированная древесина. - www.termo-drevesina.ru, www.uraldrev.ru, www.tmd-drevesina.ru, www.t-mw.ru.
47. Дума, З.В. Экзогенный аллергический альвеолит деревообработчиков: автореф. дис ... канд. мед. наук: // З.В. Дума. - Москва, 1991. - 33с.
48. Душина, Е.В. Роль ресурсного обеспечения лечебно-профилактических медицинских организаций в повышении эффективности активного выявления туберкулеза среди населения / Е.В. Душина, Н.С. Хантаева, С.А. Галимов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. - №6. – С.57-58.
49. Ермак, Т.Н. Современный портрет пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Н. Ермак // Успехи медицинской микологии. - 2014. - №13. - С. 245-246.
50. Жолондзь, Н.Н. Случай успешного лечения пневмонии тяжелого течения у ВИЧ-инфицированного больного на стадии пре-СПИД / Н.Н. Жолондзь // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 1. - С. 87-90.
51. Журкин, М.А. Экспресс диагностика вирусных агентов у военнослужащих с внебольничной пневмонией / М.А. Журкин, М.А. Харитонов, В.В. Иванов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – №4(52). – С. 64.
52. Зайратьянц, О.В. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(Н^А) / О.В. Зайратьянц, А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин. - М.: Медицина, 2010. - С. 25-28.
53. Зимина, В.Н. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя // Терапевтический архив. - 2011. - Т.83, №11. - С.25-31.

54. Зими́на, В.Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика / В.Н. Зими́на А.В. Астафьев // Пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 488-497.
55. Значимость инвазивной верификации саркоидоза при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации / А.В. Потанин [и др.] // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; под ред. акад. А.Г. Чучалина. - М.: ДизайнПресс, 2013. - № 280. - С.231.
56. Зюзя, Ю.Р. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зими́на // Пульмонология. - 2012. - № 5. - С. 56-61.
57. Зюзя, Ю.Р. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких - особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зими́на // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2012. - № 1. - С. 21-25.
58. Иванов, В.В. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и диссеминированного заболевания легких / В.В. Иванов, М.А. Харитонов, В.В. Данцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – №2 (50). – С. 113-117.
59. Иванов, В.В. Клинический случай сочетания тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких у военнослужащего / В.В. Иванов, Ю.В. Овчинников, В.В. Данцев // Военно-медицинский журнал. – 2015. – Т.336, №5. – С.53-56.
60. Иванов, В.В. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих / В.В. Иванов, М.А. Харитонов, Ю.Р. Грозовский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 146-152.
61. Игнатьева, С.М. Особенности определения галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом. Собственные данные и обзор литературы / С.М.

- Игнатъева, В.А. Спиридонова, Т.С. Богомоллова // Проблемы медицинской микологии. - 2013. - Т.15, №4. - С. 45-51.
62. Илькович, М.М. Диссеминированные заболевания легких / М.М. Илькович. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
63. Илькович, М.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Ю.М. Илькович // Современная медицина. – 2016. - №3. – С.68-70.
64. Илькович, М.М. Поражения легких при болезнях крови / М.М. Илькович, А.Н. Кокосова, Л.Н. Новикова // Руководство по пульмонологии под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. – СПб., 1984. – С. 373–376.
65. Илькович, М.М. Профессиональные экзогенные аллергические альвеолиты. В книге: Профессиональные заболевания органов дыхания / М.М. Илькович, Г.П. Орлова, О.С. Васильева // Национальное руководство. Серия "Национальные руководства". Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - Гл.10. – С.506-529.
66. Илькович, М.М. Экзогенный аллергический альвеолит. В книге: Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М.М. Илькович, Г.П. Орлова // Под ред. М.М. Ильковича. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Гл.3.2. – С.114-140.
67. Инвазивная диагностика лёгочных лимфаденопатий и диссеминаций в условиях онкологического стационара: сб. трудов конгресса / А.В. Потанин [и др.] // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. акад. А.Г. Чучалина. - М.: ДизайнПресс, 2010. - С.281.
68. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации: сб. трудов конгресса / А.В. Потанин [и др.] // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2011.- С.366.
69. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / Под ред. М.М. Ильковича. - М.: Гэотар-Медиа; 2016. - 560 с.

70. Казымова, Д.В. Интерстициальные болезни легких у детей: результаты клинического, лабораторных и инструментальных методов обследования / Д.В. Казымова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 5. – С. 13
71. Казымова, Д.В. Оптимизация диагностики интерстициальных болезней легких у детей: сб. материалов конференции / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков // XV Междунар. науч.-практ. конф. «Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований» / под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство ЦНПС, 2015. – С. 69-70.
72. Казымова, Д.В. Особенности анамнеза жизни и болезни детей с интерстициальными болезнями легких / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева // Международный журнал экспериментального образования: материалы XXIII Междунар. науч. - практ. конф. «Инновационные медицинские технологии» (г. Москва, 10-12 фев. 2015). – 2015. – № 2. – С. 174-175.
73. Казымова, Д.В. Особенности рентгенологической картины при интерстициальных болезнях легких у детей / Д.В. Казымова, Д.Э. Байков, Э.Н. Ахмадеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 5. – С. 35-39.
74. Камилова, М.А. Современные подходы к диагностике профзаболевания пневмокониоза / М.А. Камилова, В.А. Рашидов // Молодой ученый. - 2017. - №1-2. - С. 26-27.
75. Кан, И.Н. Трудности дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких / И.Н. Кан, И.В. Демко, И.В. Кондакова // Вестник клинической больницы. – 2009. - №51. – С. 48-51.
76. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. - 250 с.

77. Кизименко, Н.Н. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов легких с использованием специального метода КТ-сканирования / Н.Н. Кизименко, Е.А. Литвиненко, В.Н. Пигарев // Медицинская визуализация. - 2013. - №3. – С. 93-100.
78. Кизименко, Н.Н. Повышение дифференциально-диагностических возможностей компьютерной томографии при диссеминированных процессах легких / Н.Н. Кизименко, Е.А. Литвиненко, В.Н. Пигарев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 3 (132). – С.72-76.
79. Кильдюшов, Е.М. Мониторинг заболеваемости ВИЧ-инфекцией по данным судебно-медицинской экспертизы Москвы / Е.М. Кильдюшов // Судебно-медицинская экспертиза. - 2015. - № 5. - С. 4-8.
80. Киняшева, Н.Б. Цитомегаловирусная пневмония у пациентки с ВИЧ инфекцией под маской ТЭЛА / Н.Б. Киняшева, М.И. Жданова // Клиническая медицина и фармакология. - 2015. - № 1. - С. 50-52.
81. Клишко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных / Н.Н. Клишко // Онкогематология. - 2006. - Т.1, №1. -С. 14-21.
82. Клишко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге / Н.Н. Клишко, С.Н. Хостелиди, Ю.В. Борзова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2014. - Т. 3. - С. 37-43.
83. Клишко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования / Н.Н. Клишко, О.В. Шадривова, С.Н. Хостелиди // Онкогематология. - 2014. - № 2. - С. 13-19.
84. Клишко, Н.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели Life Program / Н.Н. Клишко, Я.И. Козлова, С.Н. Хостелиди // Проблемы медицинской микологии. - 2014. - Т.16, №1. - С. 1-8.
85. Клясова, Г.А. Инфекционные осложнения / Г.А. Клясова // Программное лечение заболеваний системы крови / Руководство под ред. Савченко В.Г. - М.: ГНЦ РАМН, 2012. - Т.2. – С. 825-901.

86. Козлов, В.Е. Интерстициальное поражение легких лекарственного генеза: Сб. трудов конгресса / В.Е. Козлов, С.Л. Поликарпов, М.М. Петрова // Конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – С. 129-130.
87. Кондратьева, Е.В. Информативность рентгенологического метода в контроле динамики течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных / Е.В. Кондратьева, Е.Г. Кондратьева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - № 11. - С. 1224.
88. Кораблина, И.М. Аспергиллез по данным аутопсий в Ленинградской областной клинической больнице с 2001 по 2010 гг. / И.М. Кораблина, В.А. Цинзерлинг, Р.А. Аравийский // Проблемы медицинской микологии. - 2011. - Т.13, №2.- С. 45-49.
89. Косарев, В.В. Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Рус. мед. журн. - 2013. - №7. - С.388-393.
90. Кострюкова, Е.С. Генетический анализ вируса гриппа А(Н1К1) «пандемический» в условиях эпидемии. / Е.С. Кострюкова, Н.Б. Захаржевская, П.А. Костин // Терапевтический архив. - 2010. - Т.84, №3. - С. 48-53.
91. Кравченко, А.В. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных с ВИЧ – инфекцией. Инфекции, вызываемые другими микобактериями /А.В. Кравченко, А.В. Зимина, В.Н. Кравченко / ВИЧ – инфекция и СПИД под ред. Покровского В.В. - Москва, 2013 – С. 160-163.
92. Куделя, Л.М. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Л.М. Куделя, В.Г. Каширских, Ю.В. Балабанова // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2012. - № 1. - С. 15.
93. Курбатова, Е.В. Факторы риска смерти больных с внебольничными пневмониями и впервые выявленным туберкулезом: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Курбатова. – Самара, 2006. - 166с.
94. Лазарева, О.В. Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом / О.В. Лазарева, И.Э. Костина, А.Г. Туркина // Клиническая

- онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т.3, №1. – С. 47-52.
95. Лепеха, Л.Н. Цитологические показатели бронхоальвеолярного лаважа в оценке характера течения экзогенного аллергического альвеолита / Л.Н. Лепеха // Актуальные вопросы фтизиатрии. Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 11. - С.34-38:
96. Литвиненко, Е.А. Оптимизация диагностики интерстициальных заболеваний лёгких методом компьютерной томографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Е.А. Литвиненко. - Санкт-Петербург, 2017. - 27с.
97. Литвиненко, Е.А. Повышение качества диагностики интерстициальных заболеваний легких / Е.А. Литвиненко, Н.Н. Кизименко, Е.В. Болотова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 4, часть 1. – С. 96-100.
98. Литвиненко, Е.А. Сравнительная эффективность лучевых методов в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких / Е.А. Литвиненко, Н.Н. Кизименко, Е.В. Болотова // Фундаментальные исследования. - 2014. - №10, часть 5. – С. 893-896.
99. Лузина, Е.В. Клинико-патологоанатомическое сопоставление при гриппе А(Н1К1) / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, М.А. Гончарова // Клиническая медицина. - 2011. - № 4. - С. 64-67.
100. Лузина, Е.В. Особенности и возможные механизмы тяжелого течения гриппа А(Н1К1) / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева // Российский медицинский журнал. - 2011. - № 5. - С.17-20.
101. Львов, Д.К. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А(Н1N)sw1 в рецептор-связующем сайте субъединицы NA1 гемагглютинина / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, А.Г. Прилипов // Вопросы вирусологии. - 2010. - Вып. 55, № 4. - С. 4-9.
102. Мазуров, В.И. Поражения легких при гемобластозах / В.И. Мазуров, А.Н. Богданов // Клиническая медицина. - 1992 – № 2. – С.14-17.
103. Макарьянц, Н.Н. Диагностика и лечение экзогенного аллергического альвеолита: дис. ... д-ра мед. наук // Н.Н. Макарьянц. - Москва, 2013. - 233 с.

104. Макарьянц, Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита / Н.Н. Макарьянц // Врач. - 2013. - № 2. - С.7-12.
105. Макарьянц, Н.Н. Трудный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев, Л.Н. Лепеха // Доктор.Ру. – 2016. – Т.128, №11. – С.59-61.
106. Малыхин, Ф.Т. Метаболический синдром и присоединение бактериальной инфекции как факторы риска фатального исхода при гриппе А(Н1К1), осложненным пневмонией / Ф.Т. Малыхин, Е.В. Титоренко, В.А. Батурин // Пульмонология. - 2012. - № 5. - С. 105109.
107. Мирзоева, Ф.О. Эффективность внедрения активного скрининга и быстрых методов выявления случаев туберкулеза в Республике Таджикистан / Ф.О. Мирзоева // Вестник Авиценны. – 2018. – Т.20, №2-3. – С.249-253.
108. Мироманова, Н.А. Прогнозирование развития пневмонии при гриппе А(Н1К1) у детей. / Н.А. Мироманова // Бюллетень СОПAMH. - 2014. - Т.34, №1. -С. 54-59.
109. Мирцхулава, Н.Г. Случай острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией / Н.Г. Мирцхулава // Практическая пульмонология. - 2014. - № 3. - С.51-55.
110. Митрофанов, В.С. Аспергиллез легких / В.С. Митрофанов, Е.В. Свирщевская. - СПб.: Фолиант, 2013. - 183 с.
111. Михайлова, Н.Р. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией / Н.Р. Михайлова, Т.Н. Ермак, А.М. Михайловский // Терапевтический архив. - 2013. - № 11. - С.67-68.
112. Михайловский, А.М. Пневмоцистная пневмония у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекцией по данным патоморфологических исследований / А.М. Михайловский, С.А. Чуркин // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - № 2. - С.28-32.

113. Михед, Т.М. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных / Т.М. Михед, Е.Л. Красавцев // Клиническая инфектология и паразитология. - 2014. - № 2 (9). - С. 80-86.
114. Мишина, А.В. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере / А.В. Мишина, А.Е. Дитятков, В.Ю. Мишин // Медицинский альянс. - 2015. - № 3. - С.36-43.
115. Мошнина, Ю.Е. Диагностика поражения легких в стратегии оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом / Ю.Е. Мошнина, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. – М.: ООО «Бионика Медиа», 2013. – С.194.
116. Мусатов, В.Б. Пневмоцистная пневмония как редкое клиническое проявление острой ВИЧ-инфекции / В.Б. Мусатов, А.Л. Якубенко // Журнал инфектологии. - 2012. - № 3. - С. 109-111.
117. Мустафакулова Н.И. Особенности течения и терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, М.С. Партави //Вестник Авиценны. -2016. - №2. – С. 64-70.
118. Мустафакулова Н.И. Особенности течения ИФА в Республике Таджикистан // Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, Н.С. Мустафакулова // Мат. 63-й годичной науч.-практ. конф. с международным участием. – Душанбе, 2015. - С. 237-238.
119. Мустафакулова Н.И. Особенности течения интерстициальных заболеваний легких в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, Н.С. Мустафакулова // Мат. 63-й годичной науч.-практ. конф. с международным участием. – Душанбе, 2015. - С. 236-237.
120. Мустафакулова Н.И. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита на фоне бронхиальной астмы / Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов, Д.Ю. Абдулаева //Вестник Академии наук Таджикистана. -2018. - №3. – С.67-71.

121. Мустафакулова, Н.И. Структура и частота осложнений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов, Д.Ю. Абдулаева // Вестник Академии наук Таджикистана. – 2018. - №4. – С.77-81.
122. Нашатырева, М.С. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск) / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.С. Черняк // Пульмонология. - 2017. - Т.27, №6. - С. 740-747.
123. Нестерович, И.И. Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №5(54). – С. 535-542.
124. Нестерович, И.И. Ранняя диагностика поражений легких у больных ревматоидным артритом: сб. трудов / И.И. Нестерович, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2013. – С. 446-447.
125. Нестерович, И.И. Роль инструментальных методов исследования в раннем выявлении поражения легких при ревматоидном артрите: мат. конференции / И.И. Нестерович, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // XIII Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии. - СПб., 2013. – С.76-77.
126. Нестерович, И.И. Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. - №3(59). – С. 15-23.
127. Нестерович, И.И. Влияние серологического профиля на поражение легких у больных ревматоидным артритом: сб. тезисов / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик // XVI Северо-западная научно-практическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2016». - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 158-159.

128. Нестерович, И.И. Клиническая и инструментальная диагностика поражения легких при ревматоидном артрите: сб. тезисов / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, В.И. Трофимов // XV Юбилейная Северо-западная научно-практическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2015». - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2015. – С.118-119.
129. Нестерович, И.И. Сывороточные маркеры поражения легких у больных ревматоидным артритом: сб. тезисов / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова // VI Всероссийский межрегиональный Конгресс «Балтийский медицинский форум». – СПб., 2017. – С.50-51.
130. Нефедов, В.Б. Нарушение функции легких при различных вариантах течения экзогенного аллергического альвеолита / В.Б. Нефедов, Л.А. Попова, Е.А. Шергина // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №4.- С.40-45.
131. Одинаев, Ф.И. Патогенетические особенности пневмокониоза в условиях горного климата и методы его профилактики: автореф. дис. д-ра мед. наук: / Ф.И. Одинаев. - Москва, 1991. - С. 48.
132. Орлова, Г.П. Вторичный альвеолярный протеиноз (АП) у больных экзогенным токсическим альвеолитом: мат. конгресса / Г.П. Орлова, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская // XIII Всероссийский Конгресс с международным участием "Профессия и здоровье": Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - №9, ч.3. - С.106-107.
133. Орлова, Г.П. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких / Г.П. Орлова, Е.А. Суркова, С.В. Лапин // Пульмонология. – 2016. - № 2. – С.180-185.
134. Перельман, М.И. Фтизиатрия / М.И. Перельман, И.В. Богадельникова. - М.: ГЭОТАР Медиа., 2013. – 448 с.
135. Петров, Д.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог / Д.В. Петров // Практическая пульмонология. – 2016. - №3. – С.55-60.

136. Петров, Д.В. Идиопатический легочный фиброз: новые горизонты терапии / Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, А.Ю. Кононенко // Омский научный вестник. – 2015. - №138. – С.21-25.
137. Пономарева, Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких / Е.Ю. Пономарева, А.П.Ребров, С.В. Ландфанг // Клиническая медицина.- 2013. - Т.91, №7. – С.61-64.
138. Постникова, Л.В. Клинико-рентгенологические особенности современных форм пневмокониозов от воздействия промышленных аэрозолей сложного состава: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Постникова. - Москва, 1996. - 23с.
139. Почоджонова, Ш.Ш. Особенности функционального состояния дыхательной системы у горнорабочего и больного пневмокониозом в условиях горного климата: дис. канд. мед. наук / Ш.Ш. Почоджонова. - Москва, 1982. - С. 23.
140. Процюк, Р.Г. Милиарный туберкулез у детей и взрослых (клиническая лекция). Часть 2 / Р.Г. Процюк, Г.И. Власова // Педиатрия. Восточная Европа. - 2014. - №3(7). – С. 153-159.
141. Процюк, Р.Г. Милиарный туберкулез у детей и взрослых. Часть 1. / Р.Г. Процюк, Г.И. Власова // Педиатрия. Восточная Европа. - 2014. -№2(6). – С. 117-130.
142. Птушкин, В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями / В.В. Птушкин, Н.С. Багирова // Клиническая онкогематология; под ред. М. А. Волковой. – М., 2001. – С. 507.
143. Расулов, У.Р. Особенности клинического течения бронхиальной астмы в условиях Таджикистана / У.Р. Расулов, Р.М. Аскарлова // Актуальные вопросы диагностики и лечения больных с заболеваниями внутренних органов. - Душанбе, 1997. - С. 27-36.
144. Рентгенологические, функциональные и лучевые параллели при внутригрудном саркоидозе: сб. трудов / И.Ю. Визель [и др.] // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. акад. А.Г. Чучалина. - М.: Дизайн Пресс, 2014. - С. 243.

145. Респираторная медицина. / Руководство. В 3-х т. // Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 3. - М.: Литтерра, 2017. - 464 с.
146. Рябинин, И.А. Видовая идентификация возбудителей аспергиллеза из рода *Иеозайогуа МаПосЬ & Сат*. Обзор литературы / И.А. Рябинин // Проблемы медицинской микологии. - 2014. - Т.16, №2. - С. 9-14.
147. Сабитова, Р.Я. Изменение периферической крови у ВИЧ-инфицированных больных при внебольничной пневмонии / Р.Я. Сабитова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2012. - № 1-2. - С. 110-114.
148. Савин, И.Б. Радионуклидная диагностика морфофункциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Б. Савин. – СПб., 2011. – С. 48.
149. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с силикозом / Г.Л. Игнатова [и др.] // Популяционное здоровье. Уральский медицинский журнал. - 2009. - №7(61). - С. 103-105.
150. Серебрякова, О.М. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом А(Н1К1). / О.М. Серебрякова, Е.Н. Романова, А.В. Говорин // Клиническая медицина. - 2012. - № 6. - С. 70-72.
151. Сивокозов, И.В. Бронхологические методы диагностики саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита с учетом микотической колонизации респираторного тракта: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук // И.В. Сивокозов. - Москва, 2017. - 35с.
152. Сивокозов, И.В. Влияние колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* на клинико-функциональные проявления саркоидоза органов дыхания / И.В. Сивокозов, О.В. Ловачева, Е.Е. Ларионова // Очерки клинической пульмонологии. Избранные труды под ред. Шмелева Е.И. – 2012. - С. 127-133.
153. Случаи нетипичных легочных заболеваний при воздействии промышленных аэрозолей / П.Н. Любченко [и др.] // Медицина труда. - 2014. - №10. - С.31-35.

154. Сметанина, Е.А. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза / Е.А. Сметанина, А.Г. Сметанин, В.А. Стаханов // Российский медицинский журнал. - 2016. - Т.22, №4. – С.198-202.
155. Смирнова, О.В. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе / О.В. Смирнова, В.Т. Манчук // Медицинская иммунология. - 2013. - Т.15, №6. - С. 577-584.
156. Смирнова, О.В. Хронический миелолейкоз – клинические и иммунологические особенности у взрослых больных / О.В. Смирнова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - №3 (85), часть 2. – С. 185-189.
157. Соколова, И.А. Имидж диагностика саркоидоза: сб. трудов конгресса / И.А. Соколова // Торакальная радиология. – СПб., 2012. – С. 198-202.
158. Соколова, И.А. Саркоидоз и туберкулёз легких / И.А. Соколова // Торакальная радиология. Под ред. Тюрина И.Е. – СПб.: Человек и его здоровье, 2010. – С. 116-122.
159. Соколов, А.Н. Респираторные проявления внелегочных заболеваний. Гематологические заболевания / А.Н. Соколов, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко // Респираторная медицина. Руководство в 2х томах под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т.2. - С. 605-619.
160. Степанова, Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у больных ВИЧ / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, В.И. Кабанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии - 2013. - № 2. - С. 66-73.
161. Тагиров, М. Источник заболевания – птица / М. Тагиров // Птицеводство. Животноводство России. - 2015. - № 3. - С.11-12.
162. Тарашкевич, Н.В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики туберкулёза / Н.В. Тарашкевич, Е.С. Каменко // Молодой учёный. – 2014. - №2. – С.68-70.
163. Тимошилов, В.И. Динамика показателей распространенности и экспертная оценка качества профилактики ВИЧ-инфекции / В.И. Тимошилов // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития. -2015. - № 6. - С. 97-106.

164. Тимченко, О.А. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВИЧ-ассоциированных инфекций / О.А. Тимченко, Е.И. Журавлева, А.А. Иванов // Судебная медицина. - 2017. - № 3. - С. 42-45.
165. Толстанова, М.С. Динамическая и двухфазная ПЭТ С 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака легкого и неопухолевых заболеваний / Толстанова М.С. // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. – СПб., 2012. – С. 202-204.
166. Турсунов, Р.А. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных больных в Республике Таджикистан / Р.А. Турсунов // Вестник Авиценны. - 2012. - № 3 (52). - С. 123-126.
167. Тусунбаев, М.М. Клинико-морфологические аспекты экзогенного аллергического альвеолита / М.М. Тусунбаев, Р.А. Бакенова // Национальная ассоциация учёных. «Евразийское Научное Содружество». – 2015. - №6-3(11). – С. 32-35.
168. Тюрин, И.Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений при КТ / И.Е. Тюрин // Торакальная радиология: Сб. трудов конгресса. – СПб., 2012. – С. 281-290.
169. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография при метастатическом поражении легких (обзор литературы и собственные данные) / И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – №2. – С. 38-50.
170. Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Ю.В. Румянцева, [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - № 1. - С. 22-31.
171. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс X «Болезни органов дыхания» МКБ-10): Клинические рекомендации / Г.А. Франк [и др.] - Москва, 2015. - 40 с.
172. Фролова, Т.И. Клинико-рентгенологические и патоморфологические аспекты интерстициальных заболеваний лёгких / Т.И. Фролова, Е.А. Терман // Пермский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С. 26.

173. Фролова, Т.И. Оптимизация диагностики часто встречающихся интерстициальных заболеваний легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Т.И. Фролова. - Ставрополь, 2013. - 27с.
174. Харитонов, М.А. Клинико-диагностические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии / М.А. Харитонов, В.В. Иванов, М.А. Журкин // Практическая пульмонология. –2016. – №1. – С. 36-44.
175. Хатлонская область. Энциклопедия по материалам русской части Википедии (<http://ru.wikipedia.org>).
176. Ходош, Э.М. Симптом «матового стекла»: клинико-лучевая параллель / Э.М. Ходош, О.А. Ефремова, Д.А. Хорошун // Научные ведомости. Медицина. Фармация. - 2014. - № 18. - С. 11-23.
177. Цыганков, И.Л. Актуальные вопросы по распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в г.о. Тольятти (Россия, Самарская область) / И.Л. Цыганков // Аспирантский вестник Поволжья. 2012. - № 5-6. – С. 263-265.
178. Чеботкевич, В.Н. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах / В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурылев, Е.И. Кайтанджан // Онкогематология. – 2010. - №4. – С.14-19.
179. Чуйкова, А.Г. Состояние гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Чуйкова, А.И. Браженко // Материалы X Междунар. (XIX Всерос.) Пироговской науч. мед. конф. студ. и молодых ученых. – Москва, 2015. – № 2. – С. 322.
180. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов: практические рекомендации. - Москва, 2010. - 82 с.
181. Чучалин, А.Г. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2016. - №26(4). – С. 399-421.

182. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. - М.: Вести, 2014. - С. 92.
183. Чучалин, А.Г. Пульмонология: Национальное руководство / А.Г. Чучалин, В.Н. Абросимов, С.Н. Авдеев // Пульмонология: Национальное руководство. – Москва, 2013. – 800 с.
184. Шадривова, О.В. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза у пациентов с лимфомой Ходжкина / О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, Л.В. Филиппова // Клиническая онкогематология. - 2014. - Т.7, №2.- С. 233-238.
185. Шадривова, О.В. Случай успешного лечения изолированного инвазивного микоза толстой кишки у больной острым лимфобластным лейкозом / О.В. Шадривова, С.Н. Хостелиди, И.С. Зюзгин // Проблемы медицинской микологии. - 2012. - Т.14, №1. - С. 25-30.
186. Шеянов, М.В. Поражения легких при ревматоидном артрите: автореф. дис. ... д-ра мед. наук // М.В. Шеянов. - Москва, 2011. - 50 с.
187. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких / Е.И. Шмелев // Consilium medicum - 2003. - Т.5, №4. – С.84-87.
188. Шмелев, М.М. Туберкулез и болезни легких / М.М. Шмелев, Авербах, Т.А. Стацук. - 2016. - № 9. – С. 59-64.
189. Шпагина, Л.А. Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска. Случай из практики / Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева, Л.М. Куделя // Пульмонология. – 2014. - №1. – С.113-115.
190. Штейнер, М.Л. Причины атипичного течения инфильтрации лёгочной ткани у пациентов пульмонологического стационара / М.Л. Штейнер, А.В. Жестков, А.Д. Протасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - № 55. - С. 44-47.
191. Щелканов, М.Ю. Динамика распространения пандемического гриппа А(Н1К1) на Дальнем Востоке в 2009 году / М.Ю. Щелканов, Д.Н. Львов, И.Т. Федякина // Вопросы вирусологии. - 2010. - Т.55, №3. - С. 10-15.

192. Adegunsoye, A. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features / A. Adegunsoye, J.M. Oldham, C. Demchuk // *Respir Med.* - 2016. - N 114. – P.53–60.
193. Adegunsoye, A. Therapeutic approach to adult fibrotic lung diseases / A. Adegunsoye, M.E. Streck // *Chest.* – 2016. - №150(6). – P.1371–86.
194. Agarwal, R. Is the Mortality Higher in the Pulmonary vs the Extrapulmonary ARDS? / R. Agarwal, R. Sriniva, A. Nath // *Chest.* - 2008. - №6. - P.1463-1473.
195. Aksyonova, V.A. Modern approaches to screening of tuberculosis infection in children and adolescents / V.A. Aksyonova, L.A. Baryshnikova, N.I. Klevko // *Meditinskiy sovet.* – 2015. - N 4. – P.30-35.
196. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, U. Costabel, D.M. Hansell // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 188, № 6. - P. 733–748.
197. Annesi-Maesano, I. Respiratory epidemiology. ERS monograph / I. Annesi-Maesano, B. Lundback, G. Viegi. - Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2014. – 301 p.
198. Barber, C.M. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to metalworking fluids / C.M. Barber, C.M. Burton, D.J. Hendrick // *Am J Ind Med.* – 2014. - N57(8). – P.872–880.
199. Ben Nasr, S. Extended pulmonary tuberculosis and immunocompetence: causes and consequences / S. Ben Nasr // *Tunis Med.* - 2015. - N93(8-9). – P. 537-542.
200. Brownelln, R. The use of propept probalite increases the value of high resolution CT in diagnosis usial interstial pneumonia / R. Brownelln // *Thorax.* – 2017. – N 72(5). – P.424-429.
201. Camargo, G.F. Immune Correlates of Protection in Human Invasive Aspergillosis / G.F. Camargo // *Clinical Infectious Diseases.* - 2014. - Vol. 59, Issue 4. - P. 569-577.

202. Caminati, A. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation / A. Caminati, F. Madotto, G. Cesana // *Eur Respir Rev.* – 2015. – V. 24, N 137. – P. 436-444.
203. Case of polycythemia vera with unusual organizing pneumonia mimicking the clinical features of military tuberculosis and possibly caused by the involvement of neoplastic megakaryocytes / Y. Kimura [et al.] // *Pathology International.* – 2011. - N61(8). – P. 486-490.
204. Castonguay, M.C. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis / M.C. Castonguay, J.H. Ryu, E.S. Yi // *Hum Pathol.* – 2015. – N 46(4). – P.607–613.
205. Chang, T.T. Screening from the world's largest TCM database against H1N1 virus. / T.T. Chang, M.F. Sun, H.Y. Chen // *J. Biomol. Struct. Dyn.* - 2011. - V. 28, N. 5. - P. 773-786.
206. Chastre, J. Ventilator-associated pneumonia / J. Chastre, J.Y. Fagon // *Am. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol.165. - P. 867-903.
207. Chew, K.W. Predictors of pneumonia severity in HIV-infected adults admitted to an Urban public hospital / K.W. Chew // *AIDS Patient Care STDS.* – 2011 – Vol. 1325, N 5. - P. 273-277.
208. Chiba, S. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern, Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings / S. Chiba, K. Tsuchiya, T. Akashi // *Chest.* – 2016. – N 149(6). – P. 1473-1481.
209. Chiba, S. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings / S. Chiba // *Chest.* – 2016. – N 149(6). – P. 1473-81.
210. Chung, J.H. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis / J.H. Chung, A. Chawla, A.L. Peljto // *Chest.* – 2015. – N 147(2). – P.450–459.

211. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions / M. Hayama [et al.] // *Respiration*. - 2015. - Vol. 90, № 2. - P. 129–135.
212. Conte, E. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts / E. Conte, E. Gili, E. Fagone, M. Fruciano // *Eur J Pharm Sci* 2014. - N 58. – P.13-19.
213. Cottin, V. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome / V. Cottin, Le Pavec, G. Prevoit // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – P. 105-111.
214. Couto, M. Integrin α E b 7 (CD103) expression in bronchoalveolar lymphocytes of patients with hypersensitivity pneumonitis / M. Couto, C. Palmares, M. Beltrao // *Int Arch Occup Environ Health*. – 2015. – N 88. – P. 167–173.
215. Cramer, C. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders / C. Cramer, V. Schlünssen, E. Bendstrup // *Eur Respir J*. – 2016. – N 48. – P. 818–825.
216. Crothers, K. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era / K. Crothers // *Am. J. Respir. Crit. Care Medicine*. – 2011. – Vol.183, N 3. – P. 388-395.
217. Crotti, S. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: clinical study / S. Crotti // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2012. - №164. - P. 42-46.
218. Cui, H. The code of non-coding RNAs in lung fibrosis / H. Cui, N. Xie, V.J. Thannickal // *Cell Mol Life Sci*. – 2015. – V. 72, N 18. – P. 3507-3519.
219. Cullinan, P. Lesson of the month: extrinsic allergic (bronchiolo) alveolitis and metal working fluids / P. Cullinan, E. D’Souza, R. Tennant // *Thorax*. – 2014. – V. 69, N 11. – P. 1059–1060.
220. Desai, S.R. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study / S.R. Desai, A.V. Wells // *Radiology*. - 2013. - №218. - P. 689-693.
221. Di Giorgio, A. Depth of colorectal wall invasion and lymph node involvement as major outcome factors influencing surgical strategy in patients with advanced and

- recurrent ovarian cancer with diffuse peritoneal metastases / A. Di Giorgio, M. Cardi, D. Biacchi // *World J. of Surgical Oncology*. - 2013. - Vol. 11(3), art. 64. - P. 1-9.
222. Drgona, L. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species / L. Drgona, A. Khachatryan, J. Stephens // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2014. - V. 33, № 1. - P. 7-21.
223. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak / D. Montani [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2013. – V. 22, N 129. – P. 244-250.
224. Eisner, M.D. Airway pressures and early barotraumas in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / M.D. Eisner // *Am. J. Respir. Crit. Care Medicine*. - 2012. - № 165. - P. 978-982.
225. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States / J. Mehta [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2014. – V. 55, N3. – P. 595-600.
226. Fernández Pérez, E.R. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis / E.R. Fernández Pérez, J.J. Swigris, A.V. Forssén // *Chest*. – 2013. – V. 144, N 5. –P. 1644–51.
227. Fischer, A. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / A. Fischer, K.M. Antoniou, K.K. Brown // *Eur Respir J*. – 2015. – N 46. – P. 976-987.
228. Fleetwood, K. Systematic review and network meta-analysis of idiopathic pulmonary fibrosis treatments / K. Fleetwood, R. McCool, J. Glanville // *J Manag Care Spec Pharm*. – 2017. – N 23(3-b Suppl.). – P. 5-16.
229. Froese, A.R. Stretch-induced activation of transforming growth factor- α 1 in pulmonary fibrosis / A.R. Froese, C. Shimbori, P.S. Bellaye // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – V. 194, N 1. – P. 84-96.
230. Galli, J.A. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: tolerability and adverse drug reactions / J.A. Galli, A. Pandya, M. Vega-Olivo // *Respirology*. – 2017. – V. 22, N 6. –P. 1171-1178.

231. Glazer, C.S. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease / C.S. Glazer // *Curr Opin Pulm Med.* – 2015. – V. 21, N 2. – P. 171–177.
232. Harari, S. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences / S. Harari, A. Caminati // *Eur Respir Rev.* – 2015. – V. 24, N 137. – P. 420-427.
233. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older / H.R. Collard [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2015.- V. 12, № 7. - P. 981–987.
234. Hyldgaard, C. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark / C. Hyldgaard, O. Hilberg, A. Muller // *Respir Med.* – 2014. – N 108. – P. 793-799.
235. Iijima, Y. The relationship between the incidence of summer-type hypersensitivity pneumonitis and environmental factors in southern tochigi prefecture / Y. Iijima, Y. Sugiyama, E. Suzuki // *Intern Med.* – 2017. – N 56. – P.1023-1027.
236. Ikushima, N. Awano / N. Ikushima // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2014. – V. 14. – P. 104.
237. Inomata, M. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features / M. Inomata, S. Ikushima, N. Awano // *BMC Pulm Med.* - 2014. – N 4. – P. 104.
238. James, P.L. Metal worker's lung: spatial association with *Mycobacterium avium* / P.L. James, J. Cannon, C.M. Barber // *Thorax.* – 2017. – N 29. –P. 210-226.
239. Johannson, K. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal / K. Johannson, H.R. Collard // *Current Respiratory Care Reports.* – 2013. - N 4. – P. 265-370.
240. Johannson, K. Making an accurate diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis / K. Johannson, C.J. Ryerson // *Can Respir J.* – 2014. – N 21. – P. 370-372.
241. Kawaguchi, T. Bilateral tuberculous pleurisy with subsequent upper lobe predominant pulmonary fibrosis mimicking pleuroparenchymal fibroelastosis / T. Kawaguchi, K. Oda, T. Kido // *Intern. Med.* – 2018. – N 57. – P. 85–89.

242. Kern, R.M. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis / R.M. Kern, J.P. Singer, L. Koth // *Chest*. – 2015. – V. 147, N 6. – P. 1558–1565.
243. Kienle, D.L. The spleen in hematologic malignancies. / D.L. Kienle // *Ther Umsch*. – 2013. – V. 70, N3. - P. 163-169.
244. Kik, S.V. Replacing smear microscopy for the diagnosis of tuberculosis: what is the market potential? / S.V. Kik, C.M. Denking, P. Chedore, M. Pai // *Eur Respir J*. – 2014. – V. 43, N 6. – P. 1793-1796.
245. King, T.E. Jr. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / T.E. Jr. King, W.Z. Bradford, S. Castro-Bernardini // *N Engl J Med*. – 2014. – V. 370, N 22. – P. 2083-2092.
246. Kouranos, V. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management / V. Kouranos, J. Jacob, A. Nicholson // *J Clin Med*. – 2017. – N 6. – P. 62.
247. Ksiazek, T.G. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / T.G. Ksiazek // *N. Engl. J. Med*. - 2013.- №20. - P. 1953-1966.
248. Kyung, S.Y. Advanced glycation end-products and receptor for advanced glycation end-products expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and NSIP / S.Y. Kyung, K.H. Byun, J.Y. Yoon // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2013. – V. 7. – P. 221-228.
249. Lamour, C. Non-infectious pulmonary complications of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders / C. Lamour, A. Bergeron // *Rev Mal Respir*. – 2011. – V. 28, N 6. – P. 18-27.
250. Larsen, B.T. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues / B.T. Larsen, M.L. Smith, B.M. Elicker // *Arch Pathol Lab Med*. – 2017. – V. 141, N 7. – P. 901-915.
251. Lee, J.W. Clinical findings and outcomes in patients with possible usual interstitial pneumonia / J.W. Lee, E. Shehu, J. Gjonbrataj // *Respir Med*. – 2015. – V. 109, N 4. – P. 510–516.

252. Lemoine, L. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum / L. Lemoine, P. Sugarbaker // *World J Gastroenterol.* - 2016. -Vol. 22(34). - P. 7692-7707.
253. Lilja-Maula, L.I. Long-Term Outcome and Use of 6-Minute Walk Test in West Highland White Terriers with Idiopathic Pulmonary Fibrosis / L.I. Lilja-Maula H.P. Laurila, P. Syrjä // *Journal of Veterinary Internal Medicine.* – 2014. - N 13. – P. 379-385.
254. Luyt, C.E. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome. / C.E. Luyt, A. Combes, J.L. Trouillet // *Presse Med.* - 2011. - Vol. 40, - N. 12, pt. 2. - P. 561-568.
255. Lynch, D.A. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper / D.A. Lynch // *The Lancet. Respiratory Medicine.* – 2018. – V. 6, N 2. – P. 138-153.
256. Machado, R.F. Pulmonary hypertension associated with chronic hemolytic anemia and other blood disorders / R.F. Machado, H.W. Farber // *Clinics in Chest Medicine.* – 2013. – N 4. – P. 739-752.
257. Maldonado, F. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis / F. Maldonado, T. Moua, S. Rajagopalan // *European Respiratory Journal.* – 2014. – V. 43. – P. 204-212.
258. Malli, F. 8-isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis / F. Malli, F. Bardaka, I. Tsilioni // *Food Chem Toxicol.* – 2013. – N 61. – P. 160-163.
259. Meyer, K.C. Multidisciplinary discussions and interstitial lung disease diagnosis: how useful is a meeting of the minds? / K.C. Meyer // *Lancet Respir Med.* – 2016. – V. 4, N 7. – P. 529-531.
260. Meyer, K.C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis / K.C. Meyer, C.A. Decker // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – N 13. – P. 427-437.
261. Miller, R. Hypersensitivity pneumonitis: a perspective from members of the Pulmonary Pathology Society / R. Miller, T.C. Allen, R.J. Barrios. // *Arch Pathol Lab Med.* – 2018. – N 142. – P.120–126.

262. Millerick-May, M.L. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification – an alternate approach / M.L. Millerick-May, M.H. Mulks, K.R. Gerlach // *Respir Med.* – 2016. – N 112. – P.97-105.
263. Millon, E.A. Immunoproteomics for serological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis caused by environmental microorganisms / E.A. Millon // *Curr Protein Pept Sci.* – 2014. – V.15, N 5. – P.430.
264. Mooney, J.J. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney, L.L. Koth // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – V. 189, N 3. – P. 371–372.
265. Mooney, J.J. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis / J.J. Mooney, L.L. Koth // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2014. – V. 189, N 3. – P.371–372.
266. Morell, F. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study / F. Morell, A. Villar, M-I. Montero // *Lancet Respir Med.* – 2013. – V. 9 , N 1. – P.685–694.
267. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. / T. Mughal [et al.] // *International Journal of General Medicine.* – 2014. – N 1. – P. 89-101.
268. Noble, P.W. Pirfeni- done for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials / P.W. Noble, C. Albera, W.Z. Bradford // *Eur Respir J.* – 2016. – V. 47, N 1. - P. 243-253.
269. Nochevnaya, K. SAT0111 Clara cell protein CC16 and its pathogenic role in bronchial obstruction in patients with rheumatoid arthritis / K. Nochevnaya, Nesterovich, Y.D. Rabik // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2017. – V. 76. – Supp. 2. – P. 810-811.
270. Nochevnaya, K.V. Clara cell protein CC16 and its pathogenic role in bronchial obstruction in patients with rheumatoid arthritis. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis / K.V. Nochevnaya, D.W. Dowdy, S. Basu // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – N 5:- P. 543-51.

271. Noth, I. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study / I. Noth, Y. Zhang, S.F. Ma // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2013. – V. 309, N 4. – P. 17.
272. Nowicka, U. Pulmonary function abnormalities in regard to age at the time of diagnosis of hypersensitivity pneumonitis / U. Nowicka, E. Wiatr, E. Radzikowska // *Adv Exp Med Biol Neurosci Respiration*. – 2015. – N 14. – P. 75–84.
273. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper / S. Quirce [et. al.] // *Allergy*. – 2016. – V. 71, N 6. - P. 765-779.
274. Ogura, T. All-case postmarketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis / T. Ogura, A. Azuma, Y. Inoue // *Respir Investig*. – 2015. – V. 53, N 5. – P. 232-241.
275. Onishi, A. Diagnostic accuracy of serum 1, 3-beta-D-glucan for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and metaanalysis / A. Onishi, D. Sugiyama, Y. Kogata // *Journal of Clinical Microbiology*. - 2012. - V. 50. - P. 7-15.
276. Overcoming the problem of pseudohypoxemia in myeloproliferative disorders / K.N. Prasad [et al.] // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2012. – V. 16, N 4. – P. 210-212.
277. Pagano, L. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni // *Haematologica*. - 2010.- V. 95, № 4. - P. 644-650.
278. Pereira, C.A. Chronic hypersensitivity pneumonitis / C.A. Pereira, A. Gimenez, L. Kuranishi // *J Asthma Allergy*. – 2016. - N 9. – P. 171-181.
279. Population-based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications / M.H. Tukey [et al.] // *Respir. Med*. 2012. - V. 106, № 11. - P. 1559–1565.
280. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia - critical alert / M. Sano [et al.] // *Intern Med*. – 2012. – V. 51, N 17. – P. 2337-2340.

281. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison / K.M. Phillips [et al.] // *Support Care Cancer*. - 2013. – V. 21, N 4. – P.1097-1103.
282. Raghu, G. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline / G. Raghu, B. Rochweg, Y. Zhang // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – V. 192, N 2. – P. 3-19.
283. Raghu, G. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival / G. Raghu, S.Y. Chen, W.S. Yeh // *Lancet Respir Med*. – 2014. – V. 2, N 7. – P. 566-572.
284. Riquelme, R. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the A(H1N1) pandemic. / R. Riquelme, A. Torres, M.L. Rioseco // *Eur. Respir. J.* - 2011. - V. 38. - P. 106-111.
285. Ryerson, C.J. The Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis (CARE-PF): design and rationale of a national pulmonary fibrosis registry / C.J. Ryerson, B. Tan, C.D. Fell // *Can Respir J.*- 2016. – N 2. - 3562923.
286. Salisbury, M.L. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. where we stand and where we need to go / M.L. Salisbury, J.L. Myers, E.A. Belloli // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – N 196. – P. 690–699.
287. Sandbo, N. Mechanisms of fibrosis in IPF. In: Meyer K.C., Nathan S.D., editors. // *Idiopathic pulmonary fibrosis*. - N.Y.: Humana Press; Springer, 2014. – P.161-205.
288. Selman, M. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology / M. Selman, A. Pardo, T.E. Jr. King // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – V.186, N 4. – P. 314–324.
289. Selman, M. Immunopathology, diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis / M. Selman, I. Buendía-Roldán / *Semin Respir Crit Care Med*. – 2012. – N 33. – P.543-554.
290. Sforza, G.G.R. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease / G.G.R. Sforza, A. Marinou // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2017. – V. 15, N 1. – P.62-67.

291. Sharma, S. Acute respiratory distress syndrome in disseminated tuberculosis: an uncommon association / S. Sharma, U. Nahar, A. Das // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – V. 20, N 2. – P.271–275.
292. Sheth I.S. Utilite of trans bronchial VS surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease / I.S. Sheth // Chust. – 2017. - V. 15, N 2. – P.389-399.
293. Singh, N.M. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation / N.M. Singh, S. Husain // American Journal of Transplantation. - 2013. - V. 13. - P. 228-241.
294. Suhara, K. Utility of immunological tests for bird-related hypersensitivity pneumonitis / K. Suhara, Y. Miyazaki, T. Okamoto // Respiratory Investigation. – 2015. – V.53, N 1. – P. 13-21.
295. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis / M.O. Kayatta [et al.] // Ann. Thorac. Surg. - 2013. - V. 96, № 2. - P. 399–401. 55.
296. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease : our experience in the last 15 years / M. Blanco [et al.] // Rev. Port. Pneumol. - 2013. - V. 19, № 2. - P. 59-64.
297. Tabaj, G.C. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): a review / G.C. Tabaj, C.F. Fernandez, E. Sabbagh // Respirology. – 2015. – V.20, N6. – P. 873-883.
298. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study / Q. Luo, [et al.] // J. Thorac. Dis. - 2013. - V. 5, № 3. - P. 283–288.
299. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK / V. Blackhall [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2013. - V. 17, № 2. - P. 253–257.
300. Tomassetti, S. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti, A.U. Wells, U. Costabel // Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – V. 193, N 7. – P. 745-752.

301. Tomassetti, S. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti, C. Gurioli, J.H. Ryu // *Chest*. – 2015. - N 147. – P.157-164.
302. Tsutsui, T. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis / T. Tsutsui, Y. Miyazaki, J. Kuramochi // *Ann Am Thorac Soc*. – 2015. – N 12. – P. 1013-1021.
303. Umeda, Y. Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET in patients with pulmonary sarcoidosis / Y. Umeda, Y. Demura, M. Morikawa // *Respirology*. – 2011. – V. 16. – P. 713-720.
304. Van Rie, A. Active case finding for tuberculosis: what is the most informative measure for policy makers? / A. Van Rie, C. Hanrahan // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2014. – V.18, N 3. – P.377-3788.
305. Vasakova, M. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management / M. Vasakova, F. Morell, S. Walsh // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2017. - V. 196. - P. 680-689.
306. Vuga, L.J. C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis / L.J. Vuga, J.R. Tedrow, K.V. Pandit // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. –V. 189, N 8. – P. 966-974.
307. Walsh, S.L. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S.L. Walsh, A.U. Wells, S.R. Desai. // *Lancet Respir Med*. – 2016. – N 4. – P.557–565.
308. Yonemura, Y. Trans - Lymphatic Metastasis in Peritoneal Dissemination / Y. Yonemura, E. Canbay, Y. Liu // *J. Gastroint. Dig. Syst*. - 2013. – P.12.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах ВАК РФ, ВАК РТ:

- [1-А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности течения и терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, М.С. Партави // *Вестник Авиценны*. - 2016. -№ 2. - С. 64-70. [2-А]. Абдулаева Д.Ю. Экзогенный аллергический альвеолит и коморбидные

состояния / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2018. - №2. – С. 65-67.

[3–А]. Абдулаева Д.Ю. Факторы риска развития и клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита у населения Республики Таджикистана / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Вестник Авиценны. – Том 19. 2017. - №3. – С. 364-368.

[4–А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита на фоне бронхиальной астмы / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Том VIII. 2018. - №3 (27). - С. 326-334.

[5–А]. Абдулаева Д.Ю. Структура и частота осложнений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Том VIII. 2018. - №4 (27). - С. 459-464.

[6–А]. Абдулаева Д.Ю. Современные представления об интерстициальных заболеваниях лёгких / Д.Ю. Абдулаева // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. Душанбе. – Том XI. 2021. - №4 (40). - С. 85-94.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

[7–А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности клинического течения интерстициальных заболеваний легких в РТ /Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова // Материалы 63 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием: «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи». – Душанбе, 2015. – С. 236-237.

[8–А]. Абдулаева Д.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, М.С. Партави // Научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Посвященная 25 летию государственной независимости» – Душанбе, 2016. – С.72.

- [9–А]. Абдулаева Д.Ю. Трудности диагностики экзогенного аллергического альвеолита грибковой этиологии в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. - С. 268-269.
- [10–А.] Абдулаева Д.Ю. Структура интерстициальных заболеваний легких в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, Хомид Бахо Гулом // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино: «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе, 2017. – С. 10.
- [11–А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности клинических проявлений экзогенного аллергического альвеолита в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, Хомид Бахо Гулом // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино: «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе, 2017. – С. 83. [12–А]. Абдулаева Д.Ю. Ошибки и трудности в диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Материалы 66 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». – Душанбе, 2018. - С. 499-501.
- [13–А]. Абдулаева Д.Ю. Коморбидность экзогенного аллергического альвеолита и бронхиальная астма / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Материалы I Республиканской конференции неврологов Республики Таджикистан: «Инновационные и актуальные вопросы неврологии». – Душанбе, 2018. - С. 364-372.
- [14–А]. Абдулаева Д.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов / Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе, 2018. – С. 90.

- [15–А]. Абдулаева Д.Ю. Тяжёлый случай экзогенного аллергического альвеолита / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов / Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе, 2018. – С. 90-91.
- [16–А]. Абдулаева Д.Ю. Количественный и клеточный анализ бронхоальвеолярного смыва у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от его клинических вариантов / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, М.Н. Зокирова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Медицинская наука: новые возможности». – Душанбе, 2019. – С. 93.
- [17–А]. Абдулаева Д.Ю. Структура и особенности течения интерстициальных заболеваний легких в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, Ф.Ф. Курбонов // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Медицинская наука: новые возможности». – Душанбе, 2018. - Том 1. - С. 9.
- [18–А]. Абдулаева Д.Ю. Ошибки и трудности диагностики экзогенного аллергического альвеолита / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Материалы 66-й годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием: «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». – Душанбе, 2018. - Том 1. - С. 499-501.
- [19–А]. Абдулаева Д.Ю. Гемокоагуляционные нарушения у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов // Материалы 66-й годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием: «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». – Душанбе, 2018. - Том 1. - С. 565-566.
- [20–А]. Абдулаева Д.Ю. Клинико-рентгенологические и психологические особенности интерстициальной пневмонии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова / Материалы

67 международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе, 2019. – С. 132-133.

[21–А]. Абдулаева Д.Ю. Сложности диагностики при диссеминированных заболеваниях легких / Д.Ю. Абдулаева А.И. Султанов // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Посвященной годам развития села и туризма». – Душанбе, 2019. – С. 93.

[22–А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности течения токсического фиброзирующего альвеолита / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. - С. 370.

[23–А]. Абдулаева, Д.Ю. Структура и частота осложнений при интерстициальных заболеваниях легких в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, М.И. Ояхмадов // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе, 2019. – С. 9.

[24–А]. Абдулаева Д.Ю. Сложности диагностики при диссеминированных заболеваниях легких / Д.Ю. Абдулаева, А.И. Султанов, М.Н. Зокирова // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». – Душанбе, 2019. – С. 93.

[25–А]. Абдулаева Д.Ю. Трудности в диагностике и лечения фибриозирующего идиопатического альвеолита в Республике Таджикистан / Д.Ю. Абдулаева, Н.И. Мустафакулова, Ф.Ф. Курбонов // Сборник научных статей 65 годичной международной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2017. Том 2. – С. 96.

- [26 –А]. Абдулаева Д.Ю. Особенности течения интерстициальной пневмоцистной пневмонии / Д.Ю. Абдулаева, Р.М. Гулзода, Ш.К. Холова // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе, 2020. – С. 25.
- [27–А]. Абдулаева Д.Ю. Курение кальяна как фактор высокого развития неспецифической и специфической интерстициальной пневмонии / Д.Ю. Абдулаева, Р.М. Гулова, Ш.Н. Холова // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки». – Душанбе. -2020. - 26с.
- [28-А]. Абдулаева Д.Ю. Типологические особенности пациентов с острой лейкоемией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией / Д.Ю. Абдулаева, Ф.Н. Махмадиев, Т.И. Кароматова // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений». – Душанбе, 2021. – С. 431.