

**УНИВЕРЗИТЕТ “ СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ “ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ**



Кристина Димитријевиќ

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ИНТЕРСТИЦИЈЕЛНИ БЕЛОДРОБНИ
ЗАБОЛУВАЊА СО РАДИОЛОШКА МЕТОДА НА
КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА СО ВИСОКА РЕЗОЛУЦИЈА
И НИВНА КОРЕЛАЦИЈА СО КЛИНИЧКА
СИМПТОМАТОЛОГИЈА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Скопје, 2024

**УНИВЕРЗИТЕТ “ СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ “ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ**



Кристина Димитријевиќ

**ЕВАЛУАЦИЈА НА ИНТЕРСТИЦИЈЕЛНИ БЕЛОДРОБНИ
ЗАБОЛУВАЊА СО РАДИОЛОШКА МЕТОДА НА
КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА СО ВИСОКА РЕЗОЛУЦИЈА
И НИВНА КОРЕЛАЦИЈА СО КЛИНИЧКА
СИМПТОМАТОЛОГИЈА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**Ментор,
Проф. д-р Викторија Вујовиќ**

Скопје, 2024

“The only place where success comes before work is in the dictionary”

- Vidal Sassoon

СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД	12
1.1 Етиологија	13
1.1.1 Ризик фактори	15
1.1.2 Епидемиологија и инциденца	17
1.2 Главни ЦТ знаци за белодробна фиброза	18
1.2.1 Саќесто белодробие – “honeycombing”	18
1.2.2 Тракциони бронхиектазии	18
1.2.3 Загуба на волумен	19
1.2.4 Дополнителни карактеристики на фиброза	19
1.3 Најчести интерстициелни белодробни болести	21
1.3.1 УИП (Вообичаена интерстициелна пневмониј), ИПФ (Идиопатска пулмонална фиброза), УИП патерн	21
1.3.2 Неспецифична интерстициелна пневмонија (НСИП патерн)	27
1.4 Саркоидоза	30
1.5 Поретки форми на интерстициелна белодробна болест	37
1.5.1 Криптогена организирана пневмонија (КОП)	37
1.5.2 Хиперсензитивен пневмонитис (ХП)	41
1.5.3 Еозинофилна пневмонија	44
1.5.4 Лимфоидна интерстициелна пневмонија (ЛИП)	46
1.5.5 Пулмонална Лангерхансова клеточна хистиоцитоза (ПЛКХ)	48
1.5.6 Респираторен бронхиолитис- интерстициелна белодробна болест ..	50
1.5.7 Десквамативна интерстициелна пневмонија (ДИП)	51
1.6 Анатомија на бели дробови	52
1.6.1 Ембрионален развој на белите дробови	53

1.6.2	Структурна градба на белите дробови	53
1.6.3	Шема на гранење на бронхијалното стебло (Meschan)	54
1.6.4	Градба на примарен лобулус	55
1.6.5	Ацинус	55
1.6.6	Градба на секундарен лобулус	55
1.6.7	Медијастинум	56
1.6.8	Анатомија на васкуларен систем	56
2	МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	57
3	ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	58
3.1	Генерална цел	58
3.2	Специфични цели	58
4	ИСТРАЖУВАЧКИ ХИПОТЕЗИ	59
5	МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	60
5.1	Дизајн на студијата	60
5.2	Испитувана група	60
5.3	Критериуми за вклучување	60
5.4	Критериуми за исклучување	61
5.5	Дијагностички критериуми	61
6	СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	65
7	РЕЗУЛТАТИ	66
7.1	Статистичка анализа и резултати кај пациенти со УИП и НСИП ...	66
7.2	Статистичка анализа и резултати на пациенти со саркоидоза	82
7.3	Статистичка анализа и резултати кај ретки ИББ	122
8	ДИСКУСИЈА	131
9	ЗАКЛУЧОК	142
10	АНЕКС - ИНСТРУМЕНТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ	148

	Анекс 1 – Прашалник за пациентите	149
	Анекс 2 – Формулар за КТ наод	150
11	ЛИТЕРАТУРА	151

БЛАГОДАРНОСТ

Најголема благодарност сакам да изразам на мојата животна инспирација и најголема поддршка, мојата мајка Проф. д-р Надица Митреска која што ме охрабри да се соочам со животните предизвици и што веруваше во мене и во моите соништа, дури и пред јас самата да верувам.

Се заблагодарувам и на мојот сопруг Сашко што никогаш не ми ја одзема можноста сама да се потпрам на сопствената сила и да стекнам знаење и мудрости само преку напорна битка.

Изразувам благодарност и на мојата малечка ќерка Надја и мојот новороден син Ведран на кои колку и да се трудев да не им недостасувам во процесот на растење, понекогаш се чинеше невозможно.

Ова е за Вас, Ви благодарам!

ИЗВАДОК

Вовед: Интерстициелните белодробни болести се хетерогена група на карактеристични белодробни заболувања, класифицирани врз основа на радиолошки, клинички или патолошки фактори, кои предизвикуваат фиброзни промени на белодробното ткиво во различни стадиуми на болеста. ХРЦТ направи револуција во дијагнозата на дифузните белодробни заболувања, особено во препознавањето на ХРЦТ карактеристични промени на интерстициумот со видливост на лезии на ниво на секундарен лобулус, што претходно со постарите генерации на ЦТ беше невозможно.

Цел на студијата: Да се процени вредноста на ХРЦТ во дијагнозата на поедини интерстициелни белодробни заболувања. Да се направи корелација на радиолошкиот стадиум со клиничкиот наод, да се определи стадиумот во прогресија на интерстициелните белодробни заболувања, да се воспостави радиолошки алгоритам со постепен пристап во дијагнозата на ИББ, како и навремено да се дијагностицира раниот стадиум на интерстициелна фиброза.

Материјал и методи: Во оваа студија учествуваа 130 пациенти на возраст од 18 - 85 години со клиничка индикација на интерстициелна белодробна болест кои беа хоспитализирани или дојдени амбулантски на Клиниката за пулмологија и алергологија - Скопје. Податоците беа собрани со прашалник за пациенти од 20 прашања. Користена метода беше ХРЦТ која се правеше на УК за пулмологија и алергологија- Скопје со апарат PHILIPS INCISIVE со 128 пресеци во позиција на грб со стандарден протокол. Пациентите беа селектирани во три групи каде беше прво евалуирана дистрибуција на ХРЦТ кај УИП и НСИП пневмонија и нивна корелација со клиничка симптоматологија, потоа беше направена анализа на дистрибуцијата на ХРЦТ наодот кај саркоидоза и нивна корелација со симптомите и третата група беше составена од ретки интерстициелни белодробни болести кои се среќаваат во нашата земја и истите беа дескриптивно обработени.

Резултати: Радиолошките промени беа внесени во формулар за дистрибуција на HRCT наод, а потоа истите беа статистички обработени. Се изврши корелација на типот на интерстициелните белодробни промени и нивната дистрибуција, со клиничката симптоматологија. Во првата група на истражувањето партиципираа вкупно 70 испитаници, од кои 30 пациенти со неспецифична интерстициелна пневмонија, 40 пациенти со вообичаена интерстициелна пневмонија. Половата структура на пациентите од двете групи беше хомогена, односно статистички несигнификантно различна ($p=0.48$). Пациенти од женски пол беа почесто застапени во двете групи (63.33% во НСИП, 55% во УИП). Двете испитувани групи сигнификантно се разликуваа во однос на возраста ($p=0.039$). Пациентите со НСИП беа значајно помлади од пациентите со УИП (61.1 ± 14.1 vs 66.8 ± 8.5 години), соодветно. Потешкотии со дишењето беше доминантен симптом кај пациентите од двете групи, односно, 96.67% пациенти со НСИП и 91.89% пациенти со УИП имаа диспнеја. Ретикуларни сенки на ХРЦТ во горните и средни зони почесто беа видени кај пациентите со УИП споредено со пациентите со НСИП, со статистички несигнификантна разлика за периферна и субплеврална локализација (97.5% vs 90%, $p=0.18$), и статистичка сигнификантна разлика за перибронховаскуларната локализација (12.5% vs 0%, $p=0.044$). Во долните белодробни зони, наодот на ХРЦТ во однос на зачестеност на ретикуларни сенки сигнификантно се разликуваше меѓу групите НСИП и УИП за периферна и субплеврална локализација ($p=0.017$), несигнификантно за перибронховаскуларна локализација ($p=0.38$). Ретикуларни опцитети во периферните и субплеврални регии беа видени кај 86.67% пациенти со НСИП и сите пациенти со УИП, додека ваков наод во перибронховаскуларните регии беше виден само кај 1 пациент од групата со УИП. Пациентите со НСИП сигнификантно почесто од пациентите со УИП имаа на ХРЦТ наод на висока атенуација во периферните и субплеврални регии во горните и средни зони (23.3% vs 5%, $p=0.023$), а несигнификантно почесто во перибронховаскуларните регии на горните и средни зони (36.67% vs 17.5%, $p=0.07$).

ХРЦТ наод на ниска атенуација во горните и средни зони периферно и субплеврално сигнификантно почесто имаа пациентите со УИП споредено со пациентите со НСИП (77.5% vs 46.67%, $p=0.0077$). Во долните белодробни зони, наодот на ХРЦТ во однос

на зачестеност на ретикуларни сенки сигнификантно се разликуваше меѓу групите НСИП и УИП за периферна и субплеврална локализација ($p=0.017$).

ХРЦТ наод на висока атенуација во долните зони периферно и субплеврално сигнификантно почесто имаа пациентите со НСИП, односно ваков наод не беше регистриран во групата со УИП (30% vs 0%, $p=0.0077$). Висока атенуација во перибронховаскуларните регии на долните зони беше детектиран кај 53.33% пациенти со НСИП, 62.5% пациенти со УИП, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи.

Во втората група систематизирани за статистичка анализа беа вклучени 50 пациенти со дијагноза на саркоидоза. Половата структура на пациентите доминантно ја сочинуваат пациенти од женски пол - 46(92%) vs 4(8%).

Пациентите беа на возраст од 30 до 73 години, со просечна возраст од 52.6 ± 12.5 години, и со место на живеење најчесто во урбана средина – 42(84%) vs 8(16%).

Во однос на пушачкиот статус, 8(16%) пациенти се декларираа како актуелни пушачи, 28(56%) како бивши пушачи, со просечен пушачки стаж од 14.9 ± 4.8 години. Времето кога престанале да пушат се движи меѓу 4 и 27 години, просечно бившите пушачи престанале да пушат пред 11.9 ± 7.1 години.

Локализацијата на микронодуларните промени поголеми од 3 мм во горните и средни зони имаше идентична дистрибуција периферно субплеврално и перибронховаскуларно – 10(20%). Идентична периферна субплеврална и перибронховаскуларна локализација на микронодуларните промени поголеми од 3 мм беше детектирана и во долните зони – 2(4%).

Билатерална лимфаденопатија со ХРЦТ беше дијагностицирана кај 34(68%) пациенти, лимфаденопатија десно паратрахеално кај 40(80%) пациенти, во останати нодални станици кај 36(72%) пациенти, и кај 10(20%) пациенти беа видени конгломерирани лимфоноди.

Калцифицирани лимфоноди беа презентирани кај 16(32%) пациенти: фокални крупни калцификати кај 12(24%) пациенти, пунктиформни кај 2(4%) пациенти, лушпести исто така кај 2(4%) пациенти.

Во третата група дескриптивно беа анализирани 10 пациенти со ретки интерстициелни белодробни заболувања во нашата земја без адекватна статистичка анализа поради малиот број на пациенти.

Заклучок: Оваа студија фрли нов поглед помеѓу теоријата, клиничката пракса и радиолошката дијагноза во третманот на пулмоналните интерстициелни болести. Анализата на типот на шемите на интерстициелните белодробни промени со нивната дистрибуција и корелација со клиничката симптоматологија, ја стеснува диференцијалната дијагноза кај овие болести и овозможува сигурна детекција на рани промени, а со тоа ран и навремен третман. Дијагнозата, менаџментот и терапијата на интерстициелните белодробни болести (ИББ) покажуваат потреба од мултицентрични проекти и студии каде што е потребна соработка помеѓу пулмолозите, радиолозите, торакалните хирурзи и патолозите. Анализата со ХРЦТ на пациентите со ИББ акумулира голем број на слики и податоци што иницира размислување за помош од артефициелна интелигенција. Артефициелната интелигенција и знаењето потпомогнато од машини кои вршат квантитативна и автоматска анализа кај ИББ ќе се зголемува во значење во иднина, но се потребни понатамошни подобрувања и валидации. Сепак радиолозите сеуште имаат централна улога во клиничкиот менаџмент и истражувања на интерстициелните белодробни болести.

Клучни зборови: бели дробови, интерстициелна белодробна болест, компјутерска томографија со висока резолуција, УИП, НСИП, саркоидоза.

Abstract

Introduction: Interstitial lung diseases are a heterogeneous group of characteristic lung diseases, classified on the basis of radiological, clinical or pathological factors, which cause fibrotic changes of lung tissue in different stages of the disease. HRCT has revolutionized the diagnosis of diffuse lung diseases, especially in the recognition of HRCT characteristic changes of the interstitium with the visibility of lesions at the level of the secondary lobule, which was previously impossible with the older generations of CT.

The aim of the study: To evaluate the value of HRCT in the diagnosis of certain interstitial lung diseases. To correlate the radiological stage with the clinical finding, to determine the stage in the progression of interstitial lung diseases, to establish a radiological algorithm with a gradual approach in the diagnosis of IBB, as well as to timely diagnose the early stage of interstitial fibrosis.

Material and Methods: A total of 130 patients aged between 18 – 85 years old with clinical indication of interstitial lung disease who were hospitalized or came as an outpatient to the Clinic for Pulmonology and Allergology - Skopje participated in this study. Data were collected with a 20-question patient questionnaire. The method used was HRCT, which was performed at the University of Pulmonology and Allergology - Skopje with a PHILIPS INCISIVE device with 128 slices in the supine position with a standard protocol.

The patients were selected in three groups where the distribution of HRCT between UIP and NSIP pneumonia and their correlation with clinical symptomatology was first evaluated, then an analysis was made of the distribution of HRCT findings in sarcoidosis and their correlation with symptoms and the third group was composed of rare interstitial lung diseases found in our country and they were descriptively treated.

Results: Radiological changes were entered into a form for distribution of HRCT findings, and then the same were statistically processed. The type of interstitial lung changes and their distribution were correlated with the clinical symptomatology. A total of 70 patients participated in the first group of the research, of which 30 patients with non-specific interstitial pneumonia, 40 patients with common interstitial pneumonia. The gender structure of patients from both groups was homogeneous, that is, statistically insignificantly different ($p=0.48$). Female patients were more often represented in both groups (63.33% in NSIP, 55% in UIP). The two studied groups differed significantly in terms of age ($p=0.039$). Patients with NSIP were significantly younger than patients with UIP (61.1 ± 14.1 vs 66.8 ± 8.5 years, respectively). Difficulty breathing was the predominant symptom in patients from both groups, that is, 96.67% of patients with NSIP and 91.89% of patients with UIP had dyspnea. HRCT reticular opacities in the upper and middle zones were more often seen in UIP patients compared to NSIP patients, with a statistically insignificant difference for peripheral and subpleural localization (97.5% vs 90%, $p=0.18$), and a statistically significant difference for peribronchovascular localization (12.5% vs 0%, $p=0.044$). In the lower lung

zones, HRCT findings regarding the frequency of reticular opacities differed significantly between NSIP and UIP groups for peripheral and subpleural localization ($p=0.017$), not significantly for peribronchovascular localization ($p=0.38$). Reticular opacities in the peripheral and subpleural regions were seen in 86.67% of NSIP patients and all UIP patients, while such a finding in the peribronchovascular regions was seen in only 1 patient of the UIP group. Patients with NSIP significantly more often than patients with UIP had a HTCT finding of high attenuation in the peripheral and subpleural regions in the upper and middle zones (23.3% vs 5%, $p=0.023$), and non-significantly more often in the peribronchovascular regions of the upper and middle zones (36.67% vs 17.5%, $p=0.07$).

HRCT findings of low attenuation in the upper and middle peripheral and subpleural zones were significantly more frequent in patients with UIP compared to patients with NSIP (77.5% vs 46.67%, $p=0.0077$). In the lower lung zones, HRCT findings regarding the frequency of reticular shadows differed significantly between NSIP and UIP groups for peripheral and subpleural localization ($p=0.017$). HRCT findings of high attenuation in the lower peripheral and subpleural zones were significantly more frequent in patients with NSIP, that is, this finding was not registered in the group with UIP (30% vs 0%, $p=0.0077$). High attenuation in the peribronchovascular regions of the lower zones was detected in 53.33% of patients with NSIP, 62.5% of patients with UIP, without a statistically significant difference between the two groups. The second group systematized for statistical analysis included 50 patients diagnosed with sarcoidosis. The gender structure of the patients is predominantly made up of female patients - 46(92%) vs 4(8%).

The patients were aged from 30 to 73 years, with an average age of 52.6 ± 12.5 years, and with a place of residence mostly in an urban environment – 42(84%) vs 8(16%).

Regarding the smoking status, 8(16%) patients declared themselves as current smokers, 28(56%) as ex-smokers, with an average smoking experience of 14.9 ± 4.8 years. The time when they stopped smoking ranges between 4 and 27 years, on average, ex-smokers stopped smoking 11.9 ± 7.1 years ago.

The localization of micronodular changes larger than 3 mm in the upper and middle zones had an identical distribution peripherally subpleural and peribronchovascular – 10 (20%). Identical peripheral subpleural and peribronchovascular localization of micronodular changes larger than 3mm was also detected in the lower zones – 2(4%).

Bilateral lymphadenopathy by HRCT was diagnosed in 34(68%) patients, right paratracheal lymphadenopathy in 40(80%) patients, in other nodal stations in 36(72%) patients, and in 10(20%) patients conglomerated lymph nodes were seen. Calcified lymph nodes were presented in 16(32%) patients: focal large calcifications in 12(24%) patients, punctiform in 2(4%) patients, scaly also in 2(4%) patients.

In the third group, 10 patients with rare interstitial lung diseases in our country were descriptively analyzed without adequate statistical analysis due to the small number of patients.

Conclusion: This study cast a new view between theory, clinical practice and radiological diagnosis in the treatment of pulmonary interstitial diseases. Analysis of the type of patterns of interstitial lung changes with their distribution and correlation with clinical symptomatology, narrows the differential diagnosis in these diseases and enables reliable detection of early changes, and thus early and timely treatment. The diagnosis, management and therapy of interstitial lung diseases (ILD) show a need for multicenter projects and studies where collaboration between pulmonologists, radiologists, thoracic surgeons and pathologists is required. HRCT analysis of IBD patients accumulates a large amount of images and data that initiates the consideration of artificial intelligence assistance. Artificial intelligence and knowledge supported by machines that perform quantitative and automatic analysis in ILD will increase in importance in the future, but further improvements and validations are needed.

However, radiologists still have a central role in the clinical management and research of interstitial lung diseases.

Key words: lungs, interstitial lung disease, high-resolution computed tomography, UIP, NSIP, sarcoidosis.

КРАТЕНКИ И АКРОНИМИ

- (ЦТ) Компјутеризирана томографија
- (ХРЦТ) Компјутеризирана томографија со висока резолуција
- (УИП) Вообичаена интерстициелна пнеумонија
- (ИББ) Интерстициелна белодробна болест
- (НСИП) Неспецифична интерстициелна пневмонија
- (ИПФ) Идиопатска пулмонална фиброза
- (ОП) Организациона пневмонија
- (КОП) Криптогена организациона пневмонија
- (БООП) Бронхиолитис облитеранс организациона пневмонија
- (ХП) Хиперсензитивна пневмонија
- (ДИП) Десквамативна интерстициелна пневмонија
- (РБ) Респираторен бронхиолитис
- (РБ-ИББ) Респираторен бронхиолитис-интерстициелна белодробна болест
- (ПЛКХ) Пулмонална лангерхансова клеточна хистиоцитоза
- (ЛИП) Лимфоидна интерстициелна пневмонија
- (ЕП) Еозинофилна пневмонија
- (АЕП) Акутна еозинофилна пневмонија
- (ЕГПА) Еозинофилна грануломатоза сополиангитис
- (ХЕП) Хронична еозинофилна пневмонија

(ТБЦ)	Туберкулоза
(ХОББ)	Хронична опструктивна белодробна болест
(АИ)	Артефициелна интелигенција
(КТБ)	Болести на сврзното ткиво
(КТБ-ИББ)	Болест на сврзно ткиво поврзана со интерстициелна белодробна болест
(ГГО)	Опацитети на млечно стакло
(ДНК)	Дезокси-рибонуклеинска киселина
(БАЛ)	Бронхоалвеоларна лаважа

1. ВОВЕД

Интерстициелните белодробни болести се хетерогена група на карактеристични белодробни заболувања класифицирани врз основа на радиолошки, клинички и патолошки фактори кои предизвикуваат фиброзни промени на белодробното ткиво во различни стадиуми од болеста [1]. Секое има уникатни радиолошки наоди, но често се среќава и преклопување на шемите од промените видени на ХРЦТ (HRCT - High resolution computed tomography). Препознавањето на важноста на интерстициелните белодробни абнормалности на компјутерската томографија се јавува од системската евалуација на пациенти изложени на ризик фактори кои го засегаат белодробниот паренхим и интерстициум. Пациентите со овие болести имаат хронична кашлица и проблеми со дишењето (недостаток на здив) и заедно со останатите клинички симптоми имаат зголемен морталитет, поради тенденцијата за прогредирање кон пулмонална фиброза [39,40].

ХРЦТ направи револуција во дијагнозата на дифузните белодробни заболувања, особено во препознавањето на ХРЦТ карактеристичните промени на интерстициумот до видливост на лезии на ниво на секундарен лобулус, што претходно со постарите генерации на компјутерска томографија (ЦТ) беше невозможно.

Анализата на дистрибуцијата на интерстициелните промени, нивната преобладајност во горно - средните зони или долните белодробни зони со преферирање на периферни, периферно - субплеврални регии или централни регии на белодробните крила, заедно со ХРЦТ наодот кој вклучува: ретикуларни сенки, сенки на млечно стакло, бронхиолектазии, тракциони бронхиектазии, неемфизематозни цисти, саќесто белодробие и дисторзија на белите дробови се клучни во диференцијалната дијагноза на поедини ентитети од групата на интерстициелните белодробни заболувања.

Фиброзата се карактеризира со дисторзија на архитектониката на белодробие, со тракциони бронхиектазии и бронхиолектазии и/или саќесто белодробие (honeycombing) [33].

Кај фиброзните белодробни заболувања препознавањето на УИП- Usual interstitial pneumonia (UIP) е исклучително важно, бидејќи таа има најлоша прогноза од сите фиброзни интерстициелни белодробни заболувања. Напредокот со нови третмани кои ја забавуваат прогресијата на интерстициелната пулмонална фиброза ја акцентуираат важноста од точна и рана дијагноза. Поставениот пристап во интерпретацијата на ХРЦТ го поедноставува препознавањето на УИП наодот и помага во диференцирањето од другите интерстициелни белодробни заболувања. Во поедини случаи за рана дијагноза се користи посебен протокол за ХРЦТ на белите дробови со што се овозможува ран клинички третман на болеста [6, 8, 9].

Ќе бидат продискутирани некои од клучните ХРЦТ карактеристики на УИП. Исто така ќе се разгледаат неklasични УИП/како и идиопатската пулмонална фиброза (ИПФ) со нејзините карактеристики, неспецифична интерстициелна пневмонија (НСИП), фиброзирачки стадиум на саркоидоза, болести на сврзното ткиво со нивните пулмолошки интерстициелни компликации.

Прво што треба да се препознае е дали ЦТ наодот на белодробие то е нормален или абнормален. Ако е абнормален дали промената е предоминантно паренхимска или интерстициелна. Ако паренхимот е нормален тогаш следниот чекор е диференцирање помеѓу предоминантно фиброзирачка белодробна болест и нефиброзирачко заболување.

За да се направи таа дистинкција потребно е да се препознаат три кардинални ЦТ знаци за фиброза: саќести цисти, тракциони бронхи и бронхиолоектазии и загуба на волумен [17, 18].

Трите знаци не се со еднаква важност при дијагнозата на интерстициелните белодробни заболувања, но кога сите три знаци се присутни сигурно е присуството на предоминантно интерстициелно белодробно заболување односно фиброза.

1.1. Етиологија

Интерстициелните белодробни болести се широка група на заболувања кои се категоризирани како рестриктивни белодробни болести, кои имаат намалена белодробна експанзија и вкупен белодробен капацитет. Патофизиолошките механизми не се целосно разбрани, но тие предизвикуваат лузни и оштетувања на алвеолите, што доведува до промена на белодробната функција, намален белодробен

капацитет и намалена размена на гасовите. Лузните и оштетувањата на белите дробови се поврзани со создавање на фибробластни фокуси како одговор на повредата на алвеоларните клетки. Фибробластите се трансформираат во миофибробласти, кои лачат колаген. Тој механизам го поседува хроничното воспаление како кај аутоимуните болести, каде постојаното воспаление доведува до дополнително и континуирано оштетување на ткивото, формирајќи маѓепсан круг. Абнормалното размножување и прекумерното лачење на протеини од фибробластите вклучително и колагенот придонесуваат за процесот на фиброза на атакуваното ткиво [187].

Влијанието на социо-економските фактори врз клиничката презентација, текот и прогнозата на ИББ болестите, не е добро карактеризирано, но се смета дека може да играат улога. Бројни други причини може да придонесат за развој на интерстициелните белодробни болести и тие може да се категоризираат на познато и непознато потекло, односно наследни и стекнати.

1.1.1 Ризик фактори

Како што претходно истакнавме бројот на ризик фактор кои придонесуваат за развој на ИББ е голем. Тука спаѓаат:

- Генетски фактори
- Пушење
- Загадување на воздухот
- Професионална изложеност
- Пол и возраст и др.

Се зголемува бројот на докази кои покажуваат дека генетските фактори играат улога во настанувањето и почетокот на некои интерстициелни белодробни болести. Одредени наследни особини, како што се ретки патогени варијанти во гените поврзани со одржување на теломерите и производството на сурфактант, плеоморфизми на одредени нуклеотиди и намалена должина на теломерите на леукоцитите, може да придонесат за зголемен ризик од ИББ.

Кај петтина од случаите со ИПФ може да се проследи наназад во фамилијарното стебло, што доведува до терминот фамилијарна белодробна фиброза кога на два или повеќе крвни сродници им е дијагностицирана оваа болест. Полиморфизмот на еден нуклеотид кој е всушност промена на еден базен пар во секвенцата на ДНК може да

влијае на функцијата на генот и активноста на кодираниот протеин. ИПФ е поврзана со полиморфизми во промоторот на генот кој го кодира плунковиот муцин. Разбирањето на овие генетски варијанти има потенцијал да помогне во предвидувањата на прогнозата на ИББ.

Пушењето цигари е голема причина за ИББ и значаен придонесувач на бројни други болести кои може да имаат и летален исход. Цигарите содржат 5.000 хемикалии, од кои поголемиот број се главни причинители на ИББ и болести со смртни последици. Пушењето е поврзано со еден милион смртни случаи во минатиот век, а во овој век тој број може да е неколкукратно поголем. Акутната еозинофилна пневмонија, десквамативната интерстициелна пневмонија, ИББ поврзана со респираторен бронхиолитис, белодробна Ленгерхансова хистиоцитоза имаат докажана поврзаност со пушењето. И покрај јасната поврзаност помеѓу пушењето и овие болести, врската на пушењето со другите белодробни состојби, како што се ИПФ и интерстициелната белодробна болест поврзана со реуматоиден артритис (РА-ИББ) не е дефинитивно утврдена како причина. Исто така состојбите како саркоидоза и хиперсензитивен пневмонитис не покажуваат етиолошка поврзаност со пушењето.

Воздухот што го вдишуваме содржи 78% азот, 21% кислород, 0,9% аргон, 0,04% јаглерод диоксид и други гасови во трагови. Сепак тој во зависност од средината носи имногу загадувачи, оксиданти и други штетни честички кои го оштетуваат малиот тенок алвеоларен епител, најчесто преку активирање и одговор на имунолошкиот систем, што доведува до абнормална функција на белите дробови. Неколку студии го утврдија загадувањето на воздухот како фактор на ризик за развој и прогресија на ИББ. Студијата спроведена во Северна Италија покажа дека зголемената изложеност на азот диоксид (NO₂) за време на студената сезона е поврзана со зголемена инциденца на ИПФ. Друга студија во Индија откри значајна корелација помеѓу зголемените концентрации на честички низ градот со дијаметар <2,5 (милимикрони) и процентот на случаи на хиперсензитивен пневмонитис регистрирани во регистарот на ИББ во соодветниот центар.

Професионалната изложеност на одредени супстанции се покажа дека придонесува за различни видови на ИББ, иако за поголем дел од професионалната изложеност е потребно време да се појават симптоми. На пример, прашина од рудник на јаглен, азбестни влакна, кристали на силициум диоксид, мувла, кобалт, легури на

волфрам, најчесто се јавуваат како причина за ИББ. Според студијата за глобално оптоварување на болести за 2010 година, професионалната изложеност на азбест, силициум диоксид и јагленовата прашина се проценува дека предизвикала 125.000 смртни случаи. Во Обединетото Кралство, најчест тип на пневмокониоза е азбестозата, додека понатаму систематските прегледи покажале дека гасовите испарувањата и пареите може да се причина за 26% од ИПФ [187].

Неодамнешните истажувања ја нагласуваат важноста на полот и возраста за разбирање на епидемиологијата, патофизиологијата и одговорите на третманот на ИББ. Студиите за ИББ кои не се ИПФ, како што се хиперсензитивен пневмонитис и ИББ асоцирани со болести на сврзното ткиво, укажуваат на разлики поврзани со полот и возраста во инциденцата, прогресијата на болеста и резултатите од терапијата.

Повозрасните мажи се поврзани со повисока стапка на инциденца на ИПФ. Поточно ризикот за развој на ИПФ е 1,5-2 пати поголем кај мажите во однос на жените. Се смета дека тоа е поврзано со теломерите кои се скратуваат со возраста, а ИПФ е поврзана со скратување на теломерите. Исто така забележано е дека хиперсензитивниот пневмонитис е поизразен кај мажите отколку кај жените. Развојот на интерстициелната белодробна болест поврзана со болести на сврзното ткиво (КТБ-ИББ) е почест кај помлади жени кои се непушачи. Преваленцата на системски лупус еритематозус е значително повисока кај жените отколку кај мажите, при што односот на заболени лица се движи од 7:1 до 10:1. Слични механизми се забележани и кај други ИББ што укажува на биолошки механизми и хормонални разлики поврзани со подложноста на белите дробови кон фиброза или нивна заштита од страна на естрогенот кај жените. Понатаму различниот начин на живот меѓу мажите и жените, вклучувајќи ги и навиките за пушење кои се пораспространети кај мажите, може дополнително да го влоши ризикот од развој на ИББ.

Старењето е ризик фактор за ИББ кој ја зголемува инциденцата кај повозрасните лица. Ова е особено евидентно кај ИПФ, каде болеста претежно ги погодува постари лица од 65 години. Оваа поврзаност и претходно е опишана и се должи на биолошкиот процес на скратување на теломерите во текот на годините. Теломерите се заштитни сегменти на крајот на хромозомите кои природно се скратуваат и придонесуваат за стареење на клетките и намален регенеративен капацитет. Со самото тоа стареењето на белите дробови ја зголемува нивната ранливост кон фибрознитге процеси.

1.1.2 Епидемиологија и инциденца

Интерстициелните белодробни болести се растечко глобално здравствено прашање, со зголемување од 86% на смртноста поврзана со нив. Се предвидува дека представува 0,26% од смртноста од различни причинители до 2027 година во светот. Неодамнешна студија покажа преваленца на ИББ која се движела од 6,3 до 71 на 100.000 луѓе, а стапката на инциденца на ИББ се движела од 1 до 31,5 на 100.000 луѓе годишно. Друга студија од Франција објавила стапка на преваленца од 97,9 на 100.000 и инциденца од 19,4 на 100.000 годишно. Поточно оваа студија ги пријави саркоидозата и ИПФ како најчесто пријавени ИББ во Европа и Северна Америка. Покрај тоа хиперсензитивниот пневмонитис беше вообичаено пријавена состојба во Азија, со пријавени стапки кои се движат од 10,7 до 47,3 од сите ИББ во Индија и 12,6% во Пакистан. Од друга страна, ИББ поврзана со болестите на сврзното ткиво најчесто била пријавена во Канада (33,3%). Во Белгија инциденцата на ИББ поврзани со болести на сврзното ткиво (КТБ-ИББ) е проценета на околу 7,5% случаи на 100.000 жители годишно. Британската фондација за бели дробови проценува дека стапката на инциденца на ИПФ е околу 50 на 100.000 жители годишно во Обединетото кралство. Постојат ограничени студии во врска со инциденцата и преваленцата на ИББ во саудиска Арабија.

Меѓутоа, неодамна, една студија на Каул и сор. објави варијабилност во глобалната преваленца на ИББ. Оваа епидемиолошка студија презентираше наоди за преваленца на случаи на болести на сврзното ткиво во Саудиска Арабија известувајќи за стапка од (34,8%). Понатаму друга студија на Алхамед регрутирала 330 пациенти со ИББ од еден центар за терциерна нега. Вклучените пациенти биле домородни Саудијци со просечна возраст од 55,4 години и главно биле жени (61,2%). Како што е нотирано погоре 34,8% од случаите со ИББ биле поврзани со болести на сврзното ткиво, проследени со ИПФ (23,3%), саркоидоза (20%) и хиперсензитивен пневмонитис (6,3%).

Од презентираниите податоци се гледа дека постои значителна разлика во инциденцата и преваленцата на ИББ согласно географските региони и континенти ширум светот [187].

1.2 Главни ЦТ знаци за белодробна фиброза

1.2.1 Саќесто белодробие – “honeycombing”

Патолошката дефиниција на "honeycombing" е варијабилна, но вклучува зголемени воздушни простори обложени со бронхиоларен епител и често полни со муцин, како и варијабилен број на инфламаторни клетки. Тие се заобиколени од дензен колаген и помала или поголема инфламација. Наспроти овие саќести цисти на ХРЦТ се дефинира како зони на цистични кластерирани простори со дебел ѕид со димензии помеѓу 3 и 10мм. "Honeycombing" цистите се карактеристични за УИП и типично се распоредени во периферните базални и субплеврални регии. Тие обично се манифестираат во слоеви, а може да се сретнат и во еден слој.

Кога саќестото белодробие е присутен со карактеристична дистрибуција (субплеврално и во базалните партии) на ХРЦТ е сигурен знак за УИП. Во некои случаи идентификацијата на "honeycombing" е тешка дури и за искусен торакален радиолог при присуство на емфизем и тракциони бронхиектази. Зони со центрилобуларен емфизем и парасептален емфизем кои се суперпонираат на интерстициелна фиброза даваат слика слична како саќе. Тракциони бронхиектазии може да имитираат "honeycombing". Затоа е потребно реконструкција на сликата во коронарен и сагитален правец.

1.2.2 Тракциони бронхиектазии

Тракциони бронхиектазии претставуваат ирегуларна бронхијална и бронхиоларна дилатација предизвикана со ретракција од соседната фиброза. За тракциони бронхиектазии мора да има околна фиброза за разлика од таканаречените “free standing” неприкрепени бронхиектазии. Фиброзата на позадина на тракционите бронхиектазии се идентифицира како ретикулација или "ground glass"(мечно стакло) опацификација преку која се гледа ирегуларни дисторзирани воздушни простори.

Тракционите бронхиектазии предоминираат на периферија од белодробие каде бронхиите имаат помалку потпорна рскавица и затоа се подложени повеќе на тракција и дисторзија и често се претставени како бројаница. Присуството на тракциони бронхиектазии е лош прогностичен знак дури повеќе и од саќестото белодробие.

Тракционите бронхиектази може погрешно да се интерпретираат и како саќести цисти. Кога има опсежен "ground glass" наод или наод на млеко стакло, воздушните патишта во позадина доаѓаат повеќе до израз и даваат лажна претстава за дилатација, а фактички се со нормален лумен.

На крај кај акутни и субакутни инфламаторни заболувања како дифузни алвеоларни заболувања и организациона пневмонија (ОР) бронхиите можат да се дилатираат и дисторзираат во некој случај и тоа може да биде и реверзибилен феномен.

1.2.3 Загуба на волумен

Загубата на волумен е најмалку специфична од трите ХРЦТ знаци за фиброзна белодробна болест, но понекогаш е многу корисен индикатор за дијагностика на фиброзата. Особено е важен кога "honeycombing" е отсутен а тракционите бронхиектази несигурни.

Загубата на волумен во долниот лобус се проценува од позицијата на косиот интерлобиум на ХРЦТ. Кај здрави особи косиот интерлобиум почнува постериорно на ниво на аорталниот лак и скоро го допира антериорниот торакален сид, кога ја достигнува дијафрагмата. Загуба на волумен во горниот лобус го подига косиот интерлобиум над нивото на аорталниот лак во супериорниот аспект. Кога фиброзната болест е асиметрична, што е често кај ИПФ загубата на волумен е многу очевидна.

1.2.4 Дополнителни карактеристики на фиброзата

ХРЦТ знаци како ретикуларен цртеж, "ground glass" опацитети, се гледаат и при многу други случаи кои немаат ИПФ. Тие сепак се од голема полза бидејќи често се во асоцијација со фиброзата.

Ретикулацијата е дефинирана како мали линеарни задебелувања на интралобуларните септи. Задебелувањата на овие септи, напротив не е многу важен знак за ИПФ, нивното задебелување може да сугерира и други заболувања различни од IPF.

"Ground glass" опацификацијата (млеко стакло- ГГО) кога се гледа во контекст на интерстициелна пулмонална фиброза често презентира многу фина фиброза. Кога се гледа заедно со другите карактеристики на фиброза како груб

ретикуларен цртеж и зони со тракциони бронхиектази, "ground glass" се прикажува како гранулирани зони. Понекогаш "ground glass" претставува и вирусен пневмонит, пулмонален едем или акутна егзацербација на интерстициелна фиброза. ХРЦТ карактеристики на интерстициелните фиброзни пневмонии како идиопатска пулмонална фиброза (УИП), неспецифична идиопатска пневмонија (НСИП), фиброзна варијанта на хиперсензитивна пневмонија (ХП) и саркоидоза, ги имаат некои од опишаните карактеристики, но многу битни се и другите податоци како возраст, експозиција на надворешни фактори и други ризик фактори. [23, 24]

Многу од карактеристиките кои претходно беа како знаци на НСИП сега ги исполнуваат карактеристиките за УИП на ХРЦТ.

ХРЦТ карактеристиките на фиброзна НСИП се обично фиброза во базалните зони во кои доминира "ground glass" наспроти ретикулација со минимален или отсутен "honeycombing". Со време млечното стакло се заменува со ретикулација и на крај со некаков вид на "honeycombing" деструкција.

На крај фиброзната НСИП се препокрива со неklasична УИП. Затоа при разгледување на дијагнозата на НСИП два фактора се важни. Возраст и клинички дали има заболување на сврзното ткиво.

Кај хроничната хиперсензитивна пневмонија (ХП) важно за дијагнозата е идентификација и дистрибуција на фиброзата како и дополнителниот наод. Фиброзата кај оваа ХП може да се концентрира во горни или долни лобуси или дистрибуцијата да биде рандомизирана без знаци со предилекција. Во овој случај секогаш се разгледува можноста од хронична ХП.

Кога има предоминантно базална фиброза тешко се диференцира од УИП особено кога кај ХП има "honeycombing". Тогаш четири додатни карактеристики можат да помогнат во дијагнозата. Многу важно е присуство на лобули со намалена атенуација со презервирано нефиброзно белодробие, заробен воздух во овој лобуларен цртеж од облитерација на мали воздушни патишта, субтилни бронхиектазии во горните лобуси и задбелени интерлобуларни септи без зонална преминација.

Следната група на интерстициелни пулмонални заболувања е во асоцијација со пушењето каде се вбројува десквамативна интерстициелна пневмонија (ДИП) и респираторен брохиолит (ПБ) со ИПФ. Десквамативната интерстициелна пневмонија

претходно беше разгледувана како чисто инфламаторна манифестација на заболување поврзано со пушење, а сега е позната како заболување со лимитирана фиброза . Дали фиброзата која е евидентна на ХРЦТ евалуира во прогресивна фиброза со развој на ДИП во НСИП не е јасно. Прашањето дали има директна врска помеѓу НСИП и УИП е покомплексно. Студиите на пациенти со ИПФ покажаа зголемен ризик за ИПФ кај пациенти пушачи и поранешни пушачи компарирани со непушачи.

ХРЦТ останува метод на избор за дијагноза на интерстициелни пулмонални промени. Со постепен алгоритам на пристап во интерпретацијата може да се направи диференцијална дијагноза на поделните интерстициелни пулмонални фиброзни заболувања.

1.3. Најчести интерстициелни белодробни болести

1.3.1 УИП (Вообичаена интерстициелна пневмонија), ИПФ (Идиопатска пулмонална фиброза), УИП патерн

Компјутерската томографија со висока резолуција има значајна улога во дијагностицирањето на идиопатската пулмонална фиброза (ИПФ) која дава радиолошки УИП патерн. Кај приближно половина од случаите, ХРЦТ скеновите се доволни и обезбедуваат убедлива ИПФ дијагноза. Напредокот на ХРЦТ скенирањето и интерпретацијата ја зголеми точноста во дијагностицирањето на оваа болест, елиминирајќи ја потребата од хируршка биопсија кај повеќето случаи. ХРЦТ игра улога и во раната дијагноза и предвидувањето на прогнозата на болеста [44,55]. Ова е особено важно бидејќи дијагнозата и следењето на фиброзните интерстициелни болести е круцијално за пациентите кои имаат зголемен ризик за смртен исход доколку се без третман [60]. Исто така ни обезбедува и разграничување на ИПФ од неспецифичната интерстициелна пневмонија (НСИП) која може да се детектира во бројни состојби, но доминантно кај болести на сврзното ткиво. Овие состојби имаат различен механизам на настанување, пристап и одговор на терапија и дополнително ќе биде даден осврт и на нив. Со развојот на антифибротската терапија за пациенти со ИПФ, нивната идентификација од пациенти на друг тип интерстициелно заболување станува многу важно за нивен ефективен менаџмент [45,58].

Идиопатската пулмонална фиброза (ИПФ) е специфична форма на хронична прогресивна, фиброзирачка интерстициелна пневмонија со непозната причина. Се

јавува првенствено кај постари возрасни лица, ограничена е на белите дробови и е дефинирана со хистолошки или радиолошки УИП патерн. Треба да се има во предвид кај сите возрасни пациенти со необјаснет хроничен замор, диспнеја, кашлица, бибазиларни инспираторни шумови и други симптоми кои укажуваат на мултисистемска болест. Инциденцата на ИПФ се зголемува со постара возраст, типично со презентација која се состои со подмолен почеток на диспнеја кај шестата или седмата деценија [43,44]. Пациентите со ИПФ кои се помлади од 50 години се ретки; такви пациенти може последователно да манифестираат карактеристики на основната болест на сврзното ткиво кои најчесто даваат НСИП патерн [47]. ИПФ е повеќе застапена кај мажите отколку кај жените, а поголемиот дел од пациентите имаат сегашна или мината историја на пушење цигари. Во 2011 година Американското торакално здружение (ATS), Европското респираторно здружение (ERS), Јапонското респираторно здружение (JRS) и Латиноамериканското торакално здружение (ALAT) соработувале за да се развие упатство за дијагноза и управување со IPF во клиничка пракса [40]. Овој водич се заснова на базирани докази обезбедени со дијагностички критериуми на IPF на основа на радиолошки и хистолошки наоди, кај кои подоцна во 2018 година е направена ревизија [54,61]. Водачот е со намера да им помогне на клиничарите да направат точна дијагноза на ИПФ и да ги охрабри да имплементираат препорачани дијагностички патеки. Водачот се однесува на патерни (шеми) и дистрибуција на промени видени на ХРЦТ.

Вообичаената интерстициелна пневмонија (УИП) е хистолошки и радиолошки патерн на интерстициелна белодробна болест, кој е карактеристичен за идиопатска белодробна фиброза (ИПФ).

Водачот за ИПФ на погоре наведените здруженија од 2018 година, обезбедува четири нивоа на доверба за дијагнозата на УИП. Тие вклучуваат дефинитивен УИП паттерн, веројатен УИП патерн, неодреден за УИП патерн и патерн кој сугерира алтернативна дијагноза.

Ова му помага на радиологот да ја одреди точноста на УИП дијагнозата базирана на ХРЦТ наод. Важноста на овој водич е дека дефинитивниот УИП патерн на ХРЦТ на белите дробови исклучува потреба за ткивна биопсија. Секако треба да се нотира дека 20% од неконзистентните во УИП групата (или поточно атипичниот

УИП) , може да биде УИП на биопсија или да прогредира клинички во дијагноза на идиопатска пулмонална фиброза.

Дефинитивниот УИП вклучува, саќесто белодробие со или без бронхиектазии, ретикуларни абнормалности со субплеврална и базиларна дистрибуција на фиброзните промени и отсуство на карактеристики кои би сугерирале друга дијагноза. Доколку нема саќесто белодробие, патернот е веројатен УИП модел, кој пред 2018 година беше наречен можен УИП [59].

Недетерминираниот за УИП патерн не одговара на описите на претходните две групи, ниту пак експлицитно може да сугерира алтернативна болест. Тука се сретнува фина ретикулација со или без сенки на млечно стакло , што не е типично за УИП патернот, а дистрибуцијата не сугерира специфична етиологија. Оваа категорија вклучува пациенти со многу лимитирани субплеврални ретикулации или сенки на млечно стакло без други промени типични за пулмонална фиброза, поради што тука има сомнение за ран УИП или веројатен УИП.

Во алтернативна дијагноза влегуваат случаи со клиничко сомнение за ИПФ, но ХРЦТ наодот сугерира друга етиологија на промените. Тука се сретнуваат сенки на млечно стакло, заробен воздух и мозаична атенуација, профузни микронодули, плеврални промени – како плаки и излив, а дистрибуцијата на промените е во горните и средни белодробни партии и се сместени перибронховаскуларно или перилимфатично.

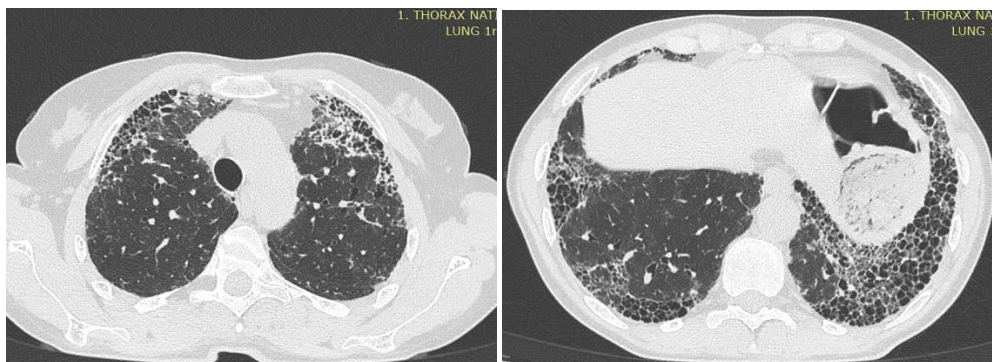
Согласно препораките главно менаџментот на пациентите се базира на нивната ХРЦТ класификација на две групи ХРЦТ патерн на УИП и ХРЦТ патерн на веројатен УИП, недетерминиран УИП и алтернативна дијагноза како заедничка група [59].

УИП патернот на ЦТ е често асоциран со клиничка дијагноза на идиопатска пулмонална фиброза (ИПФ), која има животна прогноза од 3-4 години без третман [61]. Пациентите со УИП патерн се најчесто постари мажи кои пушат [62]. Овој патерн носи лоша прогноза и зголемен ризик од смрт без оглед на основната причина. Тука почесто се гледа и акутна егзацербација на наодите. УИП патернот не значи автоматски дијагноза на ИПФ, бидејќи и други интерстициелни белодробни болести може да го имаат истиот патерн на ХРЦТ. Интоксигираност со лекови, колагени васкуларни болести, фамилијарна пулмонална фиброза исто така може да го имаат

овој патерн. Тие имаат подолг период на преживување од ИПФ, но морталитетот е сличен доколку радиолошки е присутно саќесто белодробие [63].

Карактеристичниот ХРЦТ наод за УИП вклучува ретикуларни сенки со саќесто белодробие, често придружено со тракциони бронхиектазии. Сликата на млечно стакло е далеку помалку видена отколку ретикуларните сенки. Промените се карактеристични за базалните и периферни субплеврални белодробни регии. На ХРЦТ саќестото белодробие содржи кластерирани цистични воздушни простори типично со дијаметар од 3-10 мм, иако може да се видат големи до 2,5 цм. Тие имаат добро дефинирани ѕидови, и потребно е да се разликуваат од емфизематозни промени [17].

ХРЦТ наодот кој се состои од дефинитивен УИП патерн може да биде асиметричен до 25% од наодите кај УИП пациентите. Десното белодробие е почесто засегнато. Ваквата дистрибуција е почеста кај УИП отколку кај други фиброзни белодробни болести [57].

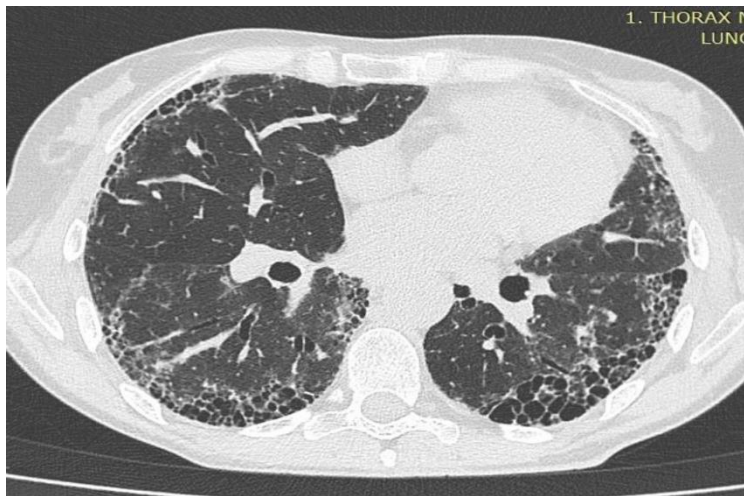


УИП - патерн

Присуството на други наоди, како консолидации, сенки од типот на млечно стакло или нодули, сугерираат алтернативни дијагнози. Кај некои пациенти патернот на веројатен УИП може да прогредира во УИП со развој на саќесто белодробие.

Хистолошката дијагноза на УИП се заснова на временска и просторна хетерогеност, што е идентификација на фиброзни лезии во различни фази (фибробласни инфилтрати, зрела фиброза и саќе) во ист примерок од биопсијата и архитектурна паренхимска дисторзија. Саќето, особено ако вклучува повеќе од 5% од волуменот на белите дробови, е речиси 100% специфичен наод. На типична биопсија, постојат области на нормално белодробно ткиво, наизменично со интерстициелна фиброза и саќе. Дистрибуцијата на УИП е карактеристична со апикобазален градиент

и периферна субплеврална доминација [50]. Инфламацијата е отсутна или умерена и е главно ограничена на сакестите зони.



УИП патерн кај ИПФ- Периферна дистрибуција на болеста, ретикуларен патерн со присутно сакесто белодробие и отсуство на дифузни ГГ опацицитети

- *ИПФ (Идиопатска пулмонална фиброза)*

Идиопатската пулмонална фиброза (ИПФ) е прогресивна хронична фиброзна интерстицијална болест на белите дробови со непозната етиологија [43]. Ризик факторите вклучуваат возрасна група, фамилијарна историја, пушење и експозиции на некои надворешни фактори [48]. Типичните клинички манифестации се неспецифични и вклучуваат хронична диспнеја, сува кашлица, замор, хркулки во долните партии при аускултација, барабанести прсти. Сомнението за ИПФ се јавува обично неколку месеци од почетните симптоми кои имаат тенденција да бидат игнорирани на почетокот и да се дефинираат како последица на пушењето и возраста што доведува до доцнење со дијагнозата. Друга причина за доцнење со дијагнозата е недоволната експертиза од областа на интерстициелните белодробни болести. Пулмоналните функционални тестови покажуваат рестрикција и редуција на дифузискиот капацитет. Просечното преживување после дијагнозата е 3-4 години, при што кај некои пациенти прогредира побрзо. Поретко е периодот на преживување да биде над една декада. Раната дијагноза на ИПФ со користење на имиџинг модалитетите е од критична важност поради лошата прогноза на болеста, како и за усмерување на селекцијата на пациенти кои ќе примаат антифибротична терапија, која го редуира влошувањето на пулмоналната функција [6,8].

Во дијагнозата на ова тешко заболување, прва и најчесто користена метода е класичниот радиограм на белите дробови, бидејќи тоа е најшироко распространето испитување и има ниска експозициска радијациона доза. Но како и да е, ИББ и ИПФ, доколку се во рана или умерена фаза од заболувањето, истото може тешко да се идентификува на белодробниот радиограм. Потешкотии во интерпретацијата даваат експозициски фактори и обезитас или недоволен инспириум, што ни дава лажно позитивни интерпретации. Сепак класичниот радиограм сеуште често се користи за евалуација на пациенти со пулмонална фиброза во потрага на алтернативни дијагнози, како пневмонија или пневмоторакс.

ХРЦТ направена со тенки пресеци, каде сликите високо просторно се реконструираат, се препорачува за оптимална проценка на белодробниот интерстициум и карактеризирање на белодробните абнормалности. Мултипланарната реконструкција, посебно коронарните пресеци, се корисни во разграничување на дистални бронхиолектазии од цистични формации на саќестото белодробие.

При интерпретацијата на ХРЦТ со тенки пресеци, најдобро е да се користи организиран пристап, за да може систематски да се идентификуваат клучните наоди. Се евалуираат: (а) дишните патишта- вклучувајќи трахеја, главни бронхи, и мали бронхиоли, (б) белодробен паренхим-лобус по лобус, (в) плеура, (г) медијастинум, (д) горен абдомен, (ѓ) мускулоскелетен систем. Бидејќи овој водич генерално се концентрира на ИПФ, фокусот ќе биде на белодробниот паренхим. Клучната анатомска компонента на белодробниот паренхим кој се евалуира на ИПФ се интерстициумот и секундарниот пулмонален лобулус. Дисторзија на интерстициумот води до дисторзија на пулмоналниот лобулус. За ИПФ е важна анализата како на периферниот интерстициум и на интралобуларниот. Екстрапулмоналните наоди некогаш ни обезбедуваат податоци или прогностички информации за основни заболувања на пациентот, посебно кога станува збор за заболувања на сврзното ткиво (КТБ).

ИПФ е клинички синдром кој на ХРЦТ или патохистолошки дава типичен УИП патерн. УИП не е синоним за ИПФ бидејќи и други клинички состојби може да бидат асоцирани со УИП и може да пројават различни ЦТ или хистолошки патерни. ЦТ или хистолошки патерн на УИП може да се дијагностицира и кај ЦТД поради присуство на системска ревматоидна болест, склеродермија, колагени васкуларни

болести и др. Од промените што се гледаат кај ИПФ спаѓаат ретикуларни сенки, архитектонска дисторзија, тракциони бронхиектазии и бронхиолектазии, саќесто белодробие со цисти кои имаат предоминантно базална дистрибуција и се претходно подетално објаснети.

1.3.2 Неспецифична интерстициелна пневмонија (НСИП патерн)

НСИП почнува да привлекува внимание во 1994 година кога Katezenstein и Fiorelli опишуваат хистолошки наоди кои не одговарале на традиционалната класификација на интерстициелна пневмонија.

Најчесто се манифестира како пулмонални сипмтоми асоцирани со болести на сврзното ткиво, посебно ревматоиден артрит, склеродермија, дерматомиозитис, системски лупус и др [51].

Болестите на сврзното ткиво КТБ (CTD-Connective tissue diseases) здружени со белодробни интерстициелни промени често се презентираат со УИП патерн на ЦТ посебно пациентите со ревматоиден артритис. Ревматоидниот артрит е најчеста болест на сврзното ткиво која афектира 1% од популацијата и има УИП презентација во (47,8%), следена од НСИП во (30,4%) [67].

Покрај тоа што односот жена – маж е 3 према 1 кај оваа болест, ИББ кај ревматоидниот артритис афектира двојно повеќе мажи отколку жени. Преваленцата на ИББ кај ревматоиден артритис се движи од 5% до 58%. Пушењето на цигари и високиот титар на ревматоиден фактор се добро етаблирани ризик фактори за КТБ. Но специфичните ЦТ знаци кои се јавуваат кај оваа група заболувања даваат НСИП патерн, за разлика од УИП патернот кој е асоциран со ИПФ. Интерстициелните белодробни лезии кај пациент со ревматоиден артрит радиолошки прогредираат кај 35-45% од нив.



НСИП патерн кај системски лупус- Помала периферна дистрибуција на болеста во споредба со ИПФ, широко дисперзирани ГГ опацицитети, отсуство на саќесто белодробие

НСИП дава хомоген, доминантен тип на фиброза во долниот дел на белите дробови, а специфичен ЦТ наод е концентрација на фиброзата во предниот аспект на горните лобуси (со штедење на другите делови од горните лобуси) - anterior upper lobe sign и конкомитантно инволвирање на долните лобуси; егзуберантни цистични формации во форма на саќесто белодробие кои зафаќаат 70% од фиброзните белодробни промени (exuberant honeycomb-lice cyst sign); изолација на фиброзата на белодробните бази со остра демаркација во краниокаудална равнина и без суштинска екстензија долж латералните маргини на белите дробови во коронарните слики (“straight – edge” sign) [64].

Пациентите со шема на НСИП имаат поголема веројатност да бидат помлади и претежно од женски пол меѓу 40 и 50 години. Симптомите се слични, но поумерени од тие кај ИПФ. Имаат севкупно подобра прогноза со помалку егзацербации во споредба со УИП и средното преживување е поголемо од 9 години. Третманот вклучува терапија на основната болест во комбинација со кортикостероиди и цитотоксични лекови кои успешно делуваат кај повеќето случаи [46]. НСИП се карактеризира хистолошки со хомогена инфламација и експанзија на алвеоларните сидови со или без фиброза и може да се класифицира во три субтипови: целуларен (поредок и со подобра прогноза); фибротичен (со полоша прогноза); или мешан. Степенот на болеста може да се мери визуелно и да бележи прогресија кога ќе се намали обемот на нормалното белодробно крило [51]. Кај некои пациенти може радиолошки да се опише прогресија од нефиброзна целуларна НСИП со нејзината

доминантна атенуација на млечно стакло до мешана клеточна и фибротична НСИП со атенуација на млечно стакло, бронхиектазии и евентуално фибротична НСИП со резолуција на поголемиот дел од млечно стакло опацитетите и плус саќесто белодробие [47]. Морталитетот се доближува со тој на ИПФ доколку е присутно саќесто белодробие.

Кога наидуваме на пациенти со интерстициелни белодробни промени на ЦТ, присуството на одредени демографски карактеристики (помлади особи, жени, непушачи и жени што никогаш не пушеле), со хистопатолошки (фиброзирачки НСИП), или лабораториски карактеристики (со присутни автоантитела), ни дава сомнение за промени како резултат на болести на сврзното ткиво [48].

Во 2008, Travis et al. рапортира идиопатска НСИП како одвоен клинички ентитет кој се разликува од другите интерстициелни пневмонии. Тие нотираат дека оваа НСИП се јавува најчесто кај средовечни жени кои не пушат и чија прогноза е подобра [66].

Треба да се напомене дека и не сите пациенти со болести на сврзното ткиво имаат НСИП патерн. Некои имаат УИП патерн со егзуберантно саќесто белодробие и “straight edge sign” кои може исто да прогредираат со тек на времето [60].

Дистрибуцијата има тенденција да биде субплеврална и генерално симетрична со апикобазален градиент. Типичните манифестации вклучуваат: промени на млечно стакло што се доминантна карактеристика, кои може да бидат симетрични или дифузно дистрибуирани во сите зони или да покажат базална преминација; непосредното субплеврално штетење е релативно специфичен знак. Главно ground glass опацитетите се билатерални и симетрични (86%), но може да се и билатерални асиметрични (10%) или ретко едностранни (3%), ретикуларни опацитети, задебелување на бронховаскуларни контури, тракциони бронхиектазии, загуба на болумен, додека микроцистично саќесто белодробие е помалку специфична карактеристика [48,49]. Кај фибротичната НСИП фиброзното сврзно ткиво кое преминара во долните лобуси, го намалува волуменот на дисталното белодробие и ги изместува големите фисури постериорно, повеќе отколку кај УИП.

Како и да е и покрај присуството на карактеристични ХРЦТ знаци за ИПФ кое често дозволува веродостојна дијагноза, истото не може да се каже со сигурност

и точност при воспоставување помеѓу НСИП и УИП во отсуство на саќесто белодробие кога е потребна хируршка биопсија за дефинитивна дијагноза [41].

1.4 Саркоидоза

Саркоидозата е мултисистемска грануломатозна болест која најчесто го зафаќа белодробниот паренхим со интерстициелни и грануломатозни промени со различен интензитет и експресија, зависно од степенот на болеста. И покрај тоа што се понудени многу хипотези, етиологијата на саркоидозата останува нејасна.

Саркоидозата името го добила од грчкиот збор (“sark oid” , со значење слично на месо) , исто така се вика Besnier-Boeck’s – ова болест по Норвешкиот дерматолог Caesar Boeck, кој 1899 ги опишал кожните промени на болеста, кои хистолошки личеле на сарком. Подоцна тој го опишал и инволвирањето на белите дробови, лимфните јазли, слезенката, носната мукоза и коњунктивите [86].

Многу често се гледа хиларна и медијастинална лимфаденопатија со промени од различен тип, но и периферните групи на лимфни јазли може да бидат инволвирани, како аксиларните, ингвинални и цервикални [68,84,86]. Радиограмот на бели дробови покажува присуство на болеста во 90% од пациентите со саркоидоза [90]. Постои широк спектар на радиолошки наоди кои представуваат предизвик за радиологот [101].

Саркоидозата воглавно ги афектира возрасните под 40 години (со пик во третата декада од животот) и втор пик кој се јавува кај жени постари од 50 години во земји како Јапонија [87], но исто така може да се јави и во помлада возраст. Болеста е дифузно раширена низ светот и ги зафаќа скоро еднакво обата пола со лесна преминација помеѓу жените [69,84]. Има инциденца на 1- 40 случаи на 100,000 популација годишно. Преваленцата се рангира низ светот од 64/100,000 индивидуи во Шведска до 0,2/100,000 во Португалија. Во САД, болеста има преваленца од приближно 3/100,000 за белците и многу поголема преваленца од 47/100,000 кај Африко-Американците [87]. Пулмоналното инволвирање е најчест наод (90%) со преобладајќи симптоми на сува кашлица и диспнеја. Приближно 30% до 50% од пациентите се асимптоматски, со билатерална хиларна лимфаденопатија детектирана инцидентно со белодробен радиограм [89]. Спонатана ремисија на саркоидозата се јавува приближно кај пола од случаите во првите две години и

дополнително кај одреден број во период од 5 години. Поголемата можност за спонтанна ремисија е асоцирана со присуство на понизок стадиум за време на презентацијата на болеста [90].

Првата публикација на типични радиолошки наоди на саркоидоза датираат од почетокот на 20 век, со паренхимни сенки опишани како можен знак на болеста во 1915 година и потврдени во 1930 година со хиларна и медијастинална аденопатија како придружен наод [92].

Иако кај повеќето пациенти со пулмонална фиброза следи бениген курс, грануломите може да еволуираат до прогресивна фиброза. Се смета, дека 20% од пациентите развиваат хронична белодробна болест која води до пулмонална фиброза. Системските симптоми и симптомите кои инволвираат други органи се во сигнификантно помал процент (20-30%), при што системските симптоми се чести и вклучуваат, замор, слабост, еритема нодозум, губење на тежина и понекогаш температура (84). Некои констелации на клинички знаци или симптоми се скоро патогномонични за саркоидозата, вклучувајќи билатерално зголемени лимфни јазли како изолиран клинички наод, еритема нодозум со билатерална хиларна лимфаденопатија (“Lofgren syndrome”) и увеитис, температура и паротитис (Heerfordt syndrome) [88,107]. Кај пациенти над 70 години може да се засеegnати и саливарните жлезди. Земањето мостри од лимфни јазли не е неопходно кај пациенти кај кои дијагнозата на саркоидоза е строго суспектна на база на ХРЦТ имиџинг, класичната констелација на знаци и симптоми и недостаток на веројатно друг алтернативни болести [14].

Преваленцата на болеста е поголема меѓу непушачи отколку меѓу пушачи и се почести кај одредени професионални групи, како медицински сестри, пожарникари, транспортни и сервисни работници, иако причината е непозната [69].

Дијагнозата на саркоидозата покрај клиничките и карактеристичните радиолошки наоди е поткрепена со хистолошки наод на не-некротизирачки грануломи. Класичниот хистолошки наод се добро оформени, компактни, не-некротизирачки грануломи често обиколени со концентрични слоеви на хијалин колаген ограничени на интерстициелниот компартман и дистрибуирани во карактеристичен лимфангитичен патерн (екстремно корисен за дијагнозата). Саркоидните грануломи имаат секогаш јасни циркумскрипти интерстициелни групи

на епителоидни хистиоцити, мултинуклеарни гигантски клетки и варијабилен број на хронични инфламаторни клетки. Нодулите имаат различна големина и покажуваат карактеристична предилекција за бронховаскуларните снопови, интерлобуларните септи и висцералната плевра. Обично е потребна биопсија за демонстрирање на не-некротизирачки грануломи, но точно разграничување помеѓу различни случаи на грануломи, во многу случаи е невозможно. Паренхимските промени резултираат од интерстициелното зафаќање на грануломатозниот процес што води до иреверзибилни паренхимски фиброзни промени.



Симетрична дистрибуција на перилимфатични микронодули

Имиџинг методите како компјутериизирана томографија со висока резолуција (ХРЦТ) игра клучна улога во дијагнозата и мониторирањето на пациентите. Ова е поради фактот што обичниот радиограм на бели дробови има многу лимитации, вклучувајќи инсуфициентна резолуција во детекција на пулмонални абнормалности и во детекција на хиларна и медијастинална аденопатија.

ХРЦТ стана моќна алатка и има поголема супериорност отколку конвенционалната компјутерска томографија во детекција и проценка на субтилни паренхимски лезии и абнормалности на белодробните структури [3]. Ни помага во прогностичкиот тек и развој на болеста, идентификација на иреверзибилни промени, потенцијално реверзибилни и на соодветниот третман. Најважен прогностички-предиктивен фактор е екстензијата на фибротичните промени, т.е. екстензијата на сакесто белодробните промени и ретикуларните промени детектиран и со ХРЦТ [4], т.е. ни дозволува точно да го градуираме степенот на болеста со Scadding Staging System-от. Во напреднатите стадиуми на саркоидозата зоните на ретикуларните сенки, тракционите бронхиектазии, архитектурната дисторзија на паренхимот, сакестото

белодробие, були и парацикатрициелен емфизем се гледаат во горните и средни белодробни зони. Белодробните бази обично се поштедени [106].

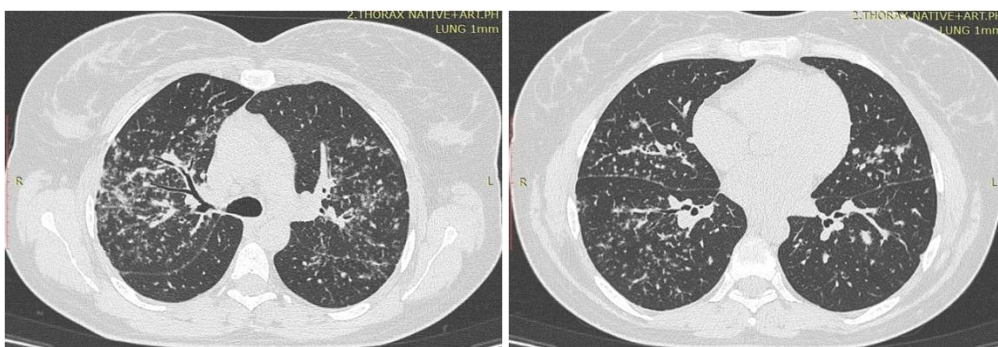
Генерално дистинктивни нодуларни промени со лимфангитична дистрибуција кај саркоидозата на ХРЦТ се виртуелно патогномонични. Дијагностичката точност се зголемува кога ХРЦТ наодот е интегриран со клинички и радиографски податоци.

Во 1950 година Scadding препорачува 5 морфолошки категории базирани на обсервации на помала група случаи со саркоидоза. Поголеми серии следат од Nitter и Wurm [93,94]. Во 1961, Scadding препорачал 4 стадиуми, корисни за препорзнавање на болеста кои се користат до денешен ден. Иако оригинално Scadding не вклучил ”0 стадиум”, тој дополнително е додаден во стејџинг системот, за да се назначи радиограм без знаци за саркоидоза (0) [86]. Стадиум (1) – со медијастинална лимфаденопатија без белодробен паренхимален наод, стадиум (2) – со лимфаденопатија и белодробни пулмонални промени, стадиум (3) – само со паренхимни промени без видлива лимфаденопатија и стадиум (4) – со напреднат стадиум на пулмонална фиброза [72]. Тежината на клиничките симптоми може да корелира со радиографскиот стадиум. Корисноста на стејџирањето може да биде лимитирано, бидејќи пациентите не прогредираат задолжително од еден стадиум во друг и затоа ЦТ е покорисен модалитет во дијагноза и следење на саркоидозата. ХРЦТ е посебно корисен во идентификација на ареи со активна инфламација, како мали и големи нодули и опацитети на млечно стакло, кои може да се третираат. Спротивно фиброзата и саќестото белодробие видени со ХРЦТ се ирверзибилни (84).

Скоро 85% од пациентите со саркоидоза во еден момент на болеста имаат зголемени медијастинални и хиларни лимфни јазли. Лимфаденопатијата е често билатерална и симетрична. Типичната дистрибуција на лимфаденопатијата ги инволвира десни паратрахејални и билатерални хиларни лимфоноди. Лимфните јазли со изглед на компир (potato nodes) се класичен назив за големите јазли забележани во белодробниот хилус и медијастинумот видени на нативната радиографија на белите дробови кај пулмоналната саркоидоза. Ова име е изведено од карактеристичната гломазна морфологија на јазлите што потсетува на големи грутки компири. Ова е карактеристичен, но не патогномоничен знак, кој во правилен клинички контекст високо ја сугерира болеста.

Саркоидозата може да води до зголемување на аортопулмоналниот прозорец, субкариналниот и превакуларните лимфни јазли (статистички анализирани како останати нодални станици). На ЦТ 75-95% од пациентите имаат медијастинална и хиларна лимфаденопатија, а приближно 67-75% имаат хиларна лимфаденопатија, најчесто билатерална, но не ретко со десностранина преобладација [95,96]. Лимфните јазли почесто калцифицираат фокално отколку комплетно и тоа дензно, аморфно или магличасто, стапчесто или како лушпа од јајце кај 3% од пациентите за 5 години од дијагностицирање на болеста или кај 20% после 10 години [14]. Калцификациите од типот на лушпа од јајце се слични како на тие кај силикозата.

Саркоидните нодули формирани во белодробниот паренхим се гледаат скоро кај половина од пациентите, а во некои студии до над 90% од пациентите [91,96]. Тие се типично преобладајќи во горните лобуси, но може да се видат и со подифузна дистрибуција. Долните лобуси се обично поштедени. Микронодулите имаат димензии под 1cm, а ХРЦТ може да детектира и промени до 1-2mm во дијаметар. Присуството на мали, 1-5mm нодули јасно ограничени, или со ирегуларни контури се најчест и скоро универзален наод виден во белите дробови [102]. Иако нодулите се јавуваат како преобладајќи наод кај саркоидозата, паренхималната форма на болест вклучува сенки со различна големина (1-10cm) од типот на млечно стакло, консолидација, ретикулација. Тие преобладаваат во периферните средни зони, додека костофреничните агли се поштедени. Зафаќањето на воздушните патишта исто така може да се сретне [91]. Фиброзата се јавува кај 10%-30% од пациентите [85].



Микронодули со перилимфатична дистрибуција

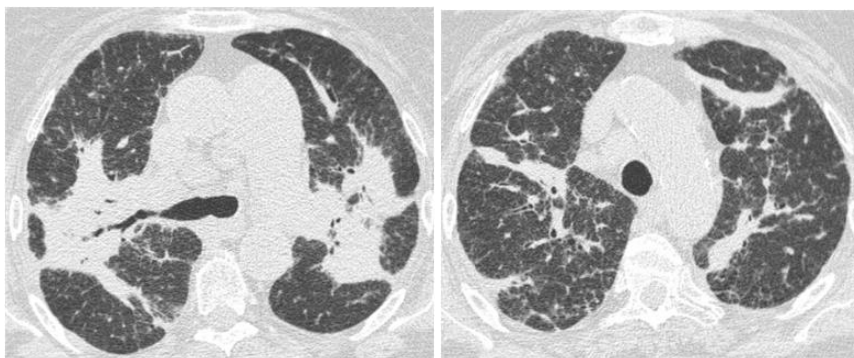
Малите нодули кај саркоидозата имаат карактеристична перилимфатична и симетрична дистрибуција. Таа дистрибуција кореспондира со нодули идентифицирани во перибронховаскуларен интерстициум, интерлобарни септи,

бидејќи лимфатичниот тракт лежи долж овие две анатомски структури на белите дробви. Субплевралната зона како и големите и малите фисури кои се продолжеток на плеврата и припаѓаат на лимфатичниот систем се исто така често зафатени [103,104].

Оваа дистрибуција диференцијално дијагностички може да сугерира на силикоза, пневмокониоза или лимфангитично ширење на тумор. Нодулите кај силикоза и пневмокониоза е често асоцирана со зоните на фиброза, а перибронховаскуларниот простор и септите се помалку упадливи, отколку кај саркоидозата. Кај лимфангитичното ширење на карциномот, нодулите се поретки и се асоцирани со задебелени интерлобарни септи, во вид на монистра.

Големите нодули и маси, типично од 1-4 цм во дијаметар се нејасно ограничени, може да содржат воздушен бронхограм и наликуваат на консолидации. На ЦТ нив ги гледаме кај 15-25% од пациентите [98]. Вистински кавитации во консолидациите или нодулите се невообичаени и може да се јават кај помалку од 1% од пациентите, иако паренхимската дисторзија придружена со крајниот страдиум на фиброза може да предизвика цикатрициелни були или цистични бронхиектазии [97]. Кога големите нодули се обиколени со помали нодули се добива патерн –изглед на таканаречена галаксија. “galaxy sign” [99]. Овој знак не е патогномоничен и вклучува други грануломатозни болести, активна пулмонална туберкулоза како и белодробен канцер [100].

Помали зони на сенки од типот на млечно стакло се гледаат како последица на конfluence на помали нодули со интерстициелна фиброза. Дифузни сенки од овој тип се невообичаени за саркоидозата.



Фиброзни промени кај саркоидоза

Степенот на тежина на фиброзата може да се рангира од умерена архитектонска дисторзија со манифестација на ретикуларни и тракасти сенки предоминантно во горниот лобус, до тежок степен на фиброза со загуба на волумен и хиларна ретракција према горе, бронхијална дисторзија како и тенденција за прогресија на фиброзата со формирање на саќесто белодробие. Паренхимската деструкција и дисторзија на местото на фиброзата води до формирање на булезен емфизем посебно во горните белодробни партии [85]. На ХРЦТ наодот на фиброза вклучува ретикулации, архитектонска дисторзија, тракциони бронхиектазии и волуменска загуба пред се во горните или централни белодробни партии. Со прогресија на фиброзата поголеми зони на консолидации кои личат на маси, се јавуваат во перихиларните регии. Во ова состојба при диференцијална дијагноза се мисли на силикозата. Саќесто белодробие и белодробни цисти може да се појават исто така предоминантно во горни и средни белодробни партии, за разлика од базално предоминантната фиброза и саќестото белодробие кај УИП и ИПФ.

Саркоидозата може да инволвира мали и поретко поголеми воздушни патишта. Грануломите или фиброзата кај помалите воздушни патишта дава мозаична атенуација и заробен воздух на експираторниот ЦТ. Кај засегање на поголемите воздушни патишта со ХРЦТ може да се видат мали грануломи во ѕидот на трахеја и бронхи како и задебелевање и нерегуларности на ѕидот или фокални бронхиектазии. Овие промени заедно со фиброзата прават изместување према назад на главните бронхи и бронхите за горните лобуси.

Плевралното засегање е ретка манифестација на саркоидоза со плеврален излив кој се абсорбира после 2-3 месеци.

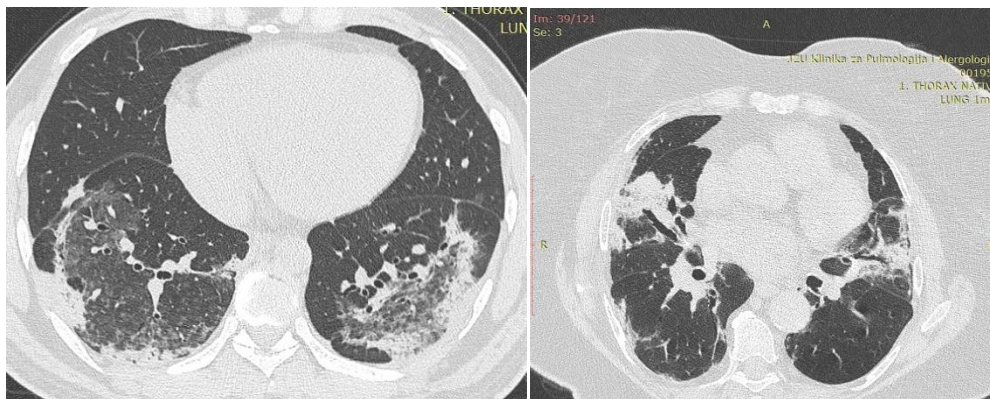
Засегање на срцевиот мускул се јавува и дијагностицира во 5% од клиничките пациенти, а на аутопсија се гледа негово зафаќање кај 25% од пациентите со саркоидоза.

Сувата кашлица како клинички симптом доминира кај пациентите со саркоидоза следен со диспнејата која се градуира согласно mMRC скалата.

1.5 Поретки форми на интерстициелна белодробна болест

1.5.1 Криптогена организирана пневмонија (КОП)

Организирана пневмонија (ОП) е интерстициелна пневмонија со акутен или субакутен клинички тек и хистолошки модел компатибилен со акутна повреда на белите дробови. Обично се јавува по неодамнешна инфекција на периферниот бронхијален систем, при што се нарекува секундарна ОП. Кога ќе се појави без препознатлива причина, таа се нарекува криптогена организирана пневмонија (КОП). До 2000 година, се користеше името идиопатски бронхиолитис облитеранс со организирана пневмонија (БООП) синоним [111]. За подобра диференцијација од синдромот на бронхиолитис облитеранс, кој е познат и чест, белодробна компликација на трансплантација на алогени матични клетки понекогаш може да биде придружна или претходна на БООП, терминот КОП беше префериран делумно поради оваа патологија која почесто се јавува во други клинички услови. За практични цели, диференцијација се прави помеѓу примарен КОП без специфична етиологија и секундарен ОП. Вториот може да биде медицински индуциран, инфективен или поврзан со васкулитис или малигнитет [112,113]. Се јавува најчесто помеѓу 55-60 годишна возраст кај обата пола со симптоми како отежнато дишење кое трае помалку од два месеца, не продуктивна кашлица, губиток на телесна тежина, малаксаност и треска. Нема асоцијација со пушење[123]. Во рок од неколку дена, пациентот развива хипертермија и отежнато дишење, кое може да прогредира со знаци на воспаление и зголемување на нивото на неутрофилите во крвта. Бронхоалвеоларната лаважа не е специфична, но често покажува зголемување на лимфоцитите. Симптомите брзо се повлекуваат со стероидна терапија, но може да се вратат кога третманот ќе се прекине или да напредуваат во хронична и фиброзирачка форма која дава полоша прогноза [120].



Организирана пневмонија

Компјутерската томографија со висока резолуција (ХРЦТ) покажува разновидноста промени во КОП. Типично, КОП е остро демаркиран од околниот паренхим со лобуларен патерн непосредно до бронховаскуларните структури. Ова е важна имиџинг слика за да може да се диференцира од останатите заразни процеси, на пр. бронхопневмонија, која покажува флукутирачка или нејасна граница опкружена со нормален белодробен паренхим. Во КОП, обично, нема знаци за паренхимска деструкција. Билатерални инфилтрати со заоблени или рамни зони на консолидации придружени со млечно стакло опацитети (Граунд-глас опацитети) се вообичаени [114]. Други вообичаени радиолошки наоди на белите дробови вклучуваат билатерални облачести зони на консолидација кои покажуваат доминација субплеврално и кон долните белодробни зони. Наодите на ХРЦТ се состојат од консолидациони зони или нодули распоредени по бронховаскуларните структури или долж субплевралните регии [115,116,117,118]. Паренхимската консолидација е најчест ХРЦТ наод (80-95%), често придружен со воздушен бронхограм. Паренхимните консолидации најчесто ја менуваат својата распространетост и локализација во текот на болеста, т.е мигрираат. Во дистрибуцијата, периферните и базалните регии се често вклучени, особено заедно со бронхијалните васкуларни структури кои имаат лобуларен патерн. Предоминанцијата во долните белодробни лобуси помага да се разликува КОП од хронична еозинофилна пневмонија, која обично се сретнува во горните белодробни зони [114].

- *Нодуларна форма: солитарен нодул или мултипли нодули/маси*

ОП може да се појави во форма на солиден нодул со мешан дензитет или поретко како млечно стакло нодули со големина од 1 cm и повеќе [124]. Дистрибуцијата на овие нодули не е специфична, бидејќи се дисперзирани или перибронховаскуларно, така што дијагнозата на ОП ретко ќе се предложи на почетокот, особено кога постои основен карцином или инфекција. Нодулите може да имаат спиккуловидни маргини што ја отежнува разликата од неоинфилтративен процес, особено затоа што ОП често покажува зголемен аптејк (uptake) на ПЕТ скенирањето. Кај имунокомпромитирани пациенти, понекогаш постои хало знак (солиден нодул опкружен со прстен од млечно стакло опациетети) и во овој контекст, ангио-инвазивната пулмонална аспергилоза е првата дијагноза што треба да се земе во предвид [120].

- *Знак на атол или обратен ореол (Atoll or reverse halo sign)*

Знакот на обратен ореол е ареа на млечно стакло опациетети опкружен со полумесечест или прстен од паренхимна консолидација која може да се презентира со мазни или спиккуловидни маргини [119]. Се смета за карактеристичен, но не и патогномоничен знак за организирана пневмонија [120]. Долго време се сметаше дека е патогномоничен на ОП, но овој знак сега е опишан и во други состојби како што се грануломатозниот васкулитис поврзан со ANCA (Вегенерова грануломатоза), саркоидоза, паракокцидиоидомикоза, пневмоцистоза, туберкулоза и липоидна пневмонија, како и компликација на третман со радиофреквенција [121]. Знакот на Атол треба да се разликува од другите прстенести зони на паренхимска консолидација кои содржат микронодули во нивните сидови, кои се забележани кај некои грануломатозни болести како туберкулоза или саркоидоза [122].

- *Перилобуларни абнормалности*

Перилобуларните абнормалности се презентираат како криви или аркадни ленти на паренхимска консолидација со нејасни граници, распоредени по структурите што го опкружуваат секундарниот пулмонален лобулус често достигнувајќи ја површината на плеврата [129]. Овие абнормалности се карактеристични и укажуваат на дијагноза на ОП. Во серија опишана од Уџита и сор. тие биле присутни во 57% од случаите иако често не биле многу изразени [125].

- *Зони на тракасти консолидации*

Организираната пневмонија, исто така, може да презентира со дебели радијални лентовидни, тракасти зони на консолидација (> 8 mm) кои екстендираат кон плеврата, и кои содржат воздушен бронхограм што ги диференцира од линеарната ателектаза [126].

- *Прогресивен фиброзирачки патерн*

Во приближно четвртина од случаите, ОП создава ареи на субплеврална ретикулација и перзистирачка архитектонска дисторзија кои имаат сличен изглед како наодите кај неспецифичната интерстициелна пневмонија (НСИП) [126]. Овие фиброзни форми имаат полоша прогноза.

- *Концептуален пристап кон дијагностицирање и третман на организирана пневмонија*

Наодите на ОП на компјутерска томографија со висока резолуција се полиморфни, а најчести ХРЦТ карактеристики се зоните на фокална консолидација и млечно стакло опацицитети. Најспецифичните знаци се перилобуларни абнормалности, обратен хало знак, радијални лентовидно-тракасти зони на консолидација кои содржат воздушен бронхограм [126], како и еволуција и миграција на лезиите со текот на времето, дури и во отсуство на третман. Ако се забележат нодули или ареи на неспецифична консолидација, потребни се дополнителни испитувања од други етиологии како што се неоинфилтративен процес, инфекција или васкуларни причини пред да се постави дијагноза на ОП. Меѓутоа, кога овие карактеристики се наоѓаат заедно со посспецифични знаци, или кога лезиите флукутираат, дијагнозата на ОП лесно може да се предложи. ОП е релативно чест патерн кај белодробните заболувања предизвикани од лекови, особено производи базирани на нитрофурантоин, карбамазепин, интерферон и амиодарон. Кај токсичноста на амиодарон, абнормалностите може да вклучуваат ОП со повеќе дифузни интерстициелни лезии кои создаваат клиничка слика на УИП патерн; зоните на консолидација во овој случај понекогаш се презентираат со зголемен дензитет и често се комбинираат со зголемен дензитет на хепарот, слезината и/или тироидниот паренхим [113].

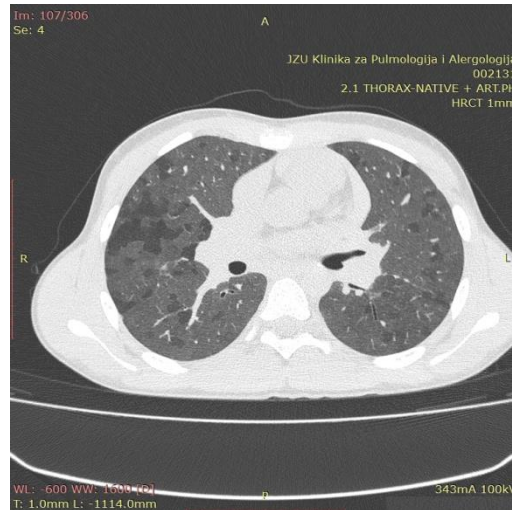
КОП е поврзан со одлични, долгорочни резултати кога се лекува. Спонтаните ремисии се забележани во околу 50% од умерените случаи. Пациентите покажуваат брз

симптоматски одговор на третманот и до 80% постигнуваат целосно излекување. Рецидивите се чести, но се чини дека не влијаат на долгорочните исходи во однос на морбидитетот и морталитетот [127]. Организирана пневмонија (ОП) поради секундарна причина има слични клинички, радиолошки и хистолошки карактеристики како КОП; оттука, овие причини треба ригорозно да се исклучат пред да се дијагностицира КОП. Секундарната ОП е поврзана со автоимуни заболувања како што се ревматоиден артритис, грануломатоза со полиангиитис и полимиозитис/ дерматомиозитис или по изложување на зрачење на белите дробови или поврзана со хематолошки малигни заболувања или секундарна изложеност на лекови. Важно е да се разликува од КОП бидејќи третманот варира, а секундарната ОП има полоша прогноза. Најголем дел од пациентите со прогресивни симптоми и дифузно радиолошко инволвирање се третираат со орални глукокортикоиди што резултира со значително подобрување на симптомите, но се препорачува внимателно следење за негативните ефекти на истите [128].

1.5.2 Хиперсензитивен пневмонитис (ХП)

Хиперсензитивен пневмонитис (ХП) е дифузна грануломатозна интерстициелна белодробна болест предизвикана од инхалација на различни антигенски органски честички [129]. ХП често е тешко да се дијагностицира бидејќи клиничките манифестации се неспецифични и радиолошките и хистолошките патерни можат да имитираат други интерстициелни болести, како и заболувања на малите дишни патишта [130]. ХП традиционално се класифицира во три фази: акутна, субакутна и хронична фаза. Иако оваа класификација е корисна, пациентите често се јавуваат со субакутни и со хронични наоди [129, 131]. Акутниот ХП се карактеризира со нагло појавување на симптомите во рок од неколку часа по тешка изложеност на антиген кај претходно сензибилизиран пациент. Субакутниот ХП е предизвикан од интермитентна или континуирана изложеност на ниски дози на антиген. Хроничниот ХП е резултат на многу ниско ниво на постојана или повторлива изложеност на антиген и се разликува од субакутен ХП со присуство на фиброза [129, 131]. Високиот индекс на сомнеж и внимателното добиена еколошка и професионална анамнеза се од суштинско значење за поставување на дијагнозата. Во дури 40% од хистолошки докажаните случаи на ХП, предизвикувачот не е идентификуван [132, 133]. ЦТ со

висока резолуција игра важна улога во дијагнозата на ХП и често покажува карактеристични наоди кај пациенти со нормални радиографски наоди на градниот кош [132].



Хиперсензитивен пневмонитис

Почетокот на симптомите може да биде акутен (недели-месеци) или може да биде подмолен (од месец до години со постепено влошување на симптомите). Вообичаени симптоми вклучуваат диспнеа и кашлица, додека поретки симптоми се: губење на тежината, треска/морници, малаксаност и отежнато дишење [134].

Недостатокот на стандардизирани дијагностички критериуми за хиперсензитивна пневмонија, особено фибротичниот подтип, останува проблематичен. Се препорачува мултидисциплинарен пристап во комбинација од ХРЦТ наоди, историја на изложеност, лимфоцитоза со бронхоалвеоларна лаважа како и хистопатологија која може да се користи за да се одреди веројатноста за хиперсензитивен пневмонитис [144].

Спектарот на ХРЦТ карактеристики на хиперсензитивен пневмонитис е широк и вклучува: опцитети на млечно стакло (ГГО), мозаична атенуација, ирегуларни центрилобуларни нодули, заробен воздух, дифузна дистрибуција со или без базална поштеда, алвеоларна консолидација, пулмонални цисти до груби ретикулации со паренхимска дисторзија со или без тракциони бронхиектазии и саќесто белодробие.

ХРЦТ карактеристики за секој подтип на хиперсензитивен пневмонитис може да бидат опишани како типичен хиперсензитивен пневмонитис, компатибилен со хиперсензитивен пневмонитис и индетерминиран за хиперсензитивен пневмонитис, секој со свои карактеристики.[134]

Хиперсензитивен пневмонитис кој не е поврзан со инхалирани органски антигени

Реакција на ХП може да се гледа како манифестација на белодробна болест индуцирана од лекови, вдишување на комплексни организми како *Mycobacterium avium-intracellulare* (hot tube lung- пулмонална болест кај здрави пациенти која настанува како резултат на секундарна изложеност на аеросоли на нетуберкулозна микобактерија во контаминирани топли води [139]) или изложување на нискомолекуларни хемикалии [129,137]. Хистопатолошките и радиолошките карактеристики обично не се разликуваат од оние на секундарен ХП како резултат на имунолошка реакција на инхалирани органски антигени, освен за hot tube lung, кои карактеристично при хистолошки преглед има голем број на грануломи, понекогаш некротизирачки и релативно мала интерстициелна инфламаторна компонента [137].

Поради променливата радиолошка презентација, можеби не е значајно да се даде диференцијална дијагноза за хиперсензитивен пневмонитис сам по себе. Подобро е да се повикаме на диференцијалната дијагноза за одредена радиолошка карактеристика:

- Диференцијална дијагноза за центрилобуларни нодуларни опацитети
- Диференцијална дијагноза за млечно стакло опацитети

Сигурна дијагноза на субакутен ХП на ЦТ со висока резолуција се заснова на присуството на опацитети од типот на млечно стакло, слабо дефинирани центрилобуларни нодули, мозаична атенуација на инспираторните скенови како и заробен воздух на експираторните ЦТ скенови. Хроничниот ХП се карактеризира на ЦТ со висока резолуција со присуство на ретикулации заради фиброза суперпонирана на наодите на субакутен ХП. Хистолошки субакутен ХП се карактеризира со присуство на клеточен бронхиолитис, не-казеозни грануломи и бронхиоцентричен лимфоцитен интерстициелен пневмонитис. ЦТ со висока резолуција и патолошките карактеристики на хроничната ХП често се преклопуваат со оние на НСИП и вообичаената интерстициелна пневмонија (УИП). Свеста за различните

манифестации на ХП е важна за рана дијагноза и третман за да се избегне прогресија до ирверзибилна фиброза [137].

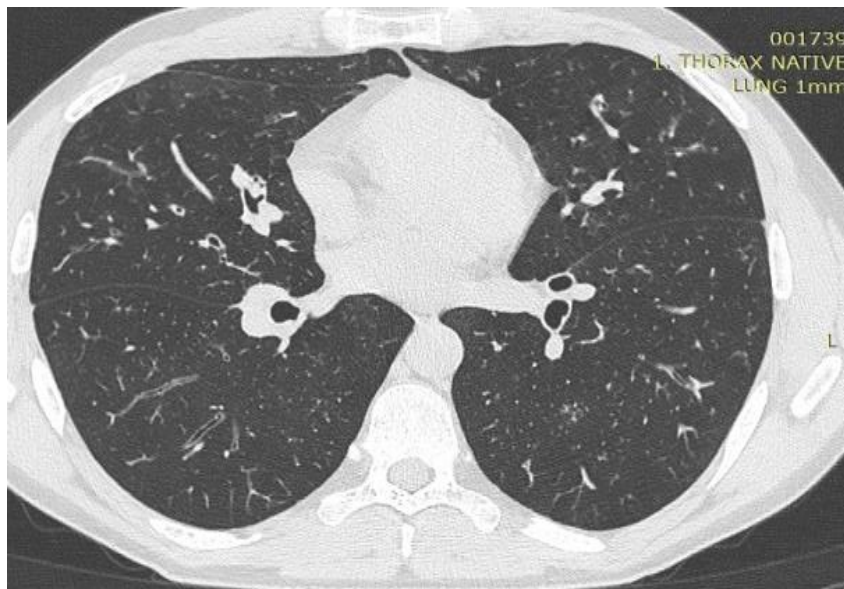
1.5.3 Еозинофилна пневмонија

Еозинофилните белодробни заболувања се хетерогена група на болести кои се карактеризираат со прекумерна инфилтрација на еозинофили во белодробниот интерстициум и алвеолите и се широко поделени во три главни групи [140]:

- Идиопатска- непозната причина
- Секундарна – позната причина
- Еозинофилен васкулитис: еозинофилна грануломатоза со полиангитис

Дијагнозата се воспоставува врз основа на следните карактеристики:

- Пулмонални опацитети на ХРЦТ со периферна еозинофилна пневмонија
- Ткивна еозинофилија преку отворена или трансbronхијална пулмонална биопсија
- Зголемени еозинофили на бронхоалвеоларна лаважа (БАЛ) [141]



Еозинофилна пневмонија

Идиопатска- Едноставна еозинофилна пневмонија

Едноставната белодробна еозинофилија (позната и како Лофлер синдром) е бенигна и само ограничувачка состојба, која се карактеризира со благи симптоми и на

класичните радиографски снимки се презентира со обратен изглед на крилјата на лилјакот (reverse bat's wing sign). Карактеристика е еозинофилија во крвта [141].

Акутна еозинофилна пневмонија

Акутната еозинофилна пневмонија (АЕП) обично се манифестира со акутна треска, тешка диспнеа и хипоксија <5 дена со брза прогресија, која покажува брзо подобрување кога се третира со стероиди и обично нема релапс по третманот. За разлика од едноставната еозинофилна пневмонија, АЕП е тешка клиничка состојба која се карактеризира со респираторна слабост која резултира со сериозен морбидитет и морталитет доколку не се препознае навремено [33]. Белодробната лаважа открива >25% еозинофили, но бројот на еозинофилите во периферната крв е обично нормален. Етиологијата на АЕП е непозната. Се сугерираше дека може да претставува акутна хиперсензитивност на инхалиран антиген. Наодите на ЦТ со висока резолуција вклучуваат билатерални облачести опацицити од типот на млечно стакло и задебелување на интерлобуларните септи [142]. Периферна белодробна дистрибуција е опишана во 50% од случаите како и дистрибуција во горните белодробни партии во 30% од случаите. Плеврални ефузии се вообичаени [32,34].

Хронична еозинофилна пневмонија (ХЕП)

Хроничната еозинофилна пневмонија се карактеризира со периферна хомогена алвеоларна консолидација што трае >6 месеци и реагира на стероиден третман. Овој изглед резултира со знакот на reverse bat's wing appearance (обратен изглед на крилјата на лилјакот). Околу 50% од пациентите со ХЕП имаат астма. ХЕП тешко може да се разликува од еозинофилна грануломатоза со полиангиитис (EGPA) [141,142]. Хронична еозинофилна пневмонија е двојно почеста кај жените во споредба со мажите и често ги афектира пациентите со историја на атопија, астма и алергиски ринитис [35,36]. ХРЦТ наодите се карактеризираат со ГГ опацицити и зони на консолидативни пулмонални опацицити, кои обично не мигрираат. Периферна дистрибуција во горните белодробни партии е типична [147].

Секундарна- се јавува како резултат на лекови, антибиотици, токсини, инфекции (паразитарни и фунгални) [141].

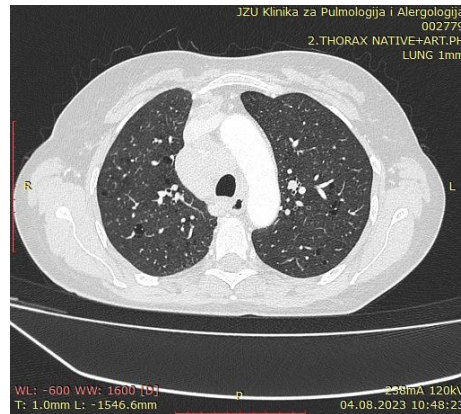
Еозинофилна грануломатоза со полиангиитис (Churg-Strauss syndrome)

Еозинофилната грануломатоза со полиангиитис (ЕГПА), претходно позната како Чург-Штраус синдром, е поврзана со ХРЦТ наоди слични на ХЕП. Како и ХЕП, ЕГПА е забележан кај пациенти со астма. За разлика од ХЕП кој има периферни хомогени консолидации, субплевралните консолидации во ЕГПА имаат тенденција да имаат лобуларна дистрибуција и да бидат миграциски или транзиторни. Покрај тоа се сретнуват и центрилобуларни нодули на ХРЦТ [141, 142].

Важните фактори во дијагнозата на еозинофилната белодробна болест ја вклучува тековната клиничка и општа медицинска историја, времетраењето и природата на симптомите, степенот на крв и присуството на еозинофилија во бронхоалвеоларната лаважа, како и ХРЦТ наодите. Радиолошкиот имиџинг е круцијален во евалуацијата и дијагнозата. ХРЦТ наодите често укажуваат или ја потврдуваат еозинофилната белодробна болест. Рано препознавање на еозинофилното белодробно заболување е од клучно значење бидејќи започнувањето на соодветен третман често може суштински да го смени текот на болеста и да го намали морбидитетот и морталитетот. На крајот од се, тоа е комбинација од радиолошки и клинички наоди како и патолошки информации што доведуваат до најточна дијагноза [147].

1.5.4 Лимфоидна интерстициелна пневмонија (ЛИП)

Лимфоидна интерстициелна пневмонија (ЛИП), позната и како лимфоцитен интерстициелен пневмонитис, е бенигно лимфопролиферативно нарушување кое се карактеризира со доминантна лимфоцитна инфилтрација на белите дробови. Се класифицира како подтип на интерстициелна белодробна болест. Исто така, спаѓа под капата на нелимфоматозни белодробни лимфоидни нарушувања. Лимфоидната интерстициелна пневмонија може да се појави на која било возраст, но повеќето од пациентите се возрасни со просечна возраст од 52-56 години. Ако детето има лимфоидна интерстициелна пневмонија, може да биде показател за СИДА [148]. Постои востановена женска предилекција (од ~ 2 пати) која најверојатно се припишува на фактот дека лимфоидната интерстициелна пневмонија се јавува кај пациенти со автоимуни болести како што е Сјогренов синдром, кој е многу почест кај жените [149].



Лимфоидна интерстициелна пневмонија

Главните клинички симптоми се: постепен почеток на диспнеа и кашлица со времетраење од приближно 6 месеци. Поретко, пациентите може да имаат системски симптоми како треска, ноќно потење, артралгија и губење на тежината. Ако болеста напредува до крајна фаза на респираторна инсуфициенција, може да се развие цијаноза и барабанести прсти. Хипертрофија на плунковните жлезди може да се забележи кај 20% од пациентите [150].

Текот и прогнозата се променливи, од речиси целосно разрешување до прогресивна болест. Повеќе од 30% од пациентите ќе развијат болест во краен стадиум како и саќесто белодробие и покрај третманот. Според некои извештаи, 5-годишната смртност може да се движи помеѓу 33-50% [148]. Може да дојде до трансформација во лимфом во околу 5 % од случаите, особено кај пациенти со моноклонална гамопатија или хипогамаглобулинемија [149,151].

Промените на ХРЦТ имаат тенденција да бидат дифузни со доминација на средниот па се до долниот лобус со задебелување на бронховаскуларните структури, интерстициелно задебелување долж лимфните канали, пулмонални нодули со мала, но променлива големина (може да бидат центрилобуларни или субплеврални и често се ирегуларни), цистични лезии со тенки сидови дисперзирани без особена предилекција (расфрлани) како и медијастинална лимфаденопатија [148,152,153].

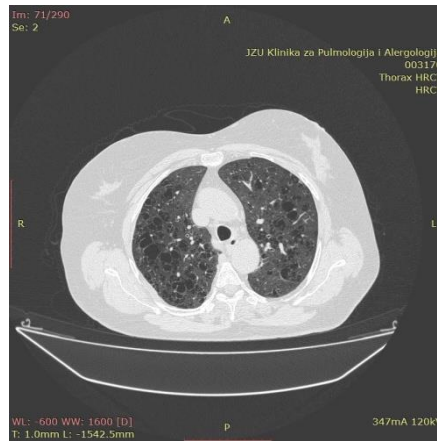
Хистопатолошката лимфоидна интерстициелна пневмонија е невообичаена интерстициелна белодробна болест, при што идиопатската форма е исклучително ретка. На сличен начин како и кај другите интерстициелни белодробни заболувања,

физиолошкото ограничување и абнормалната размена на гасови се чести, а присутна е и очекуваната лимфоцитоза во бронхоалвеоларната лаважа. Може да се очекува клиничка стабилност или подобрување како одговор на кортикостероидите, но сепак преживувањето е дискутабилно. Неопходни се големи мултицентрични испитувања за понатамошно разбирање на ова заболување [154].

1.5.5 Пулмонална Лангерхансова клеточна хистиоцитоза (ПЛКХ)

Пулмоналната лангерхансова клеточна хистиоцитоза (ПЛКХ) е изолирана форма на лангерхансова клеточна хистиоцитоза која се карактеризира со грануломатозна инфилтрација на дисталните бронхијални сидови со Лангерхансови клетки кои произведуваат мали нодули и секундарно ги зафаќаат соседните артериоли и интерстициумот. ПЛКХ е ретко заболување, што претставува помалку од 5% од сите интерстициелни белодробни заболувања со непозната етиологија [155,156,157].

ПЛКХ првенствено ги афектира младите возрасни лица, но може да се најде низ широк возрасен спектар, без родова наклонетост [156]. Се јавува речиси исклучиво кај пушачи (90-95%), што предизвикува негово вклучување меѓу интерстициелните болести поврзани со пушењето [158]. И покрај фактот што пушењето игра клучна улога во појавата на ова заболување, релативно ретко се јавува кај пушачите. Ова сугерира дека факторите поврзани со домаќинот, во комбинација со вдишениот антиген во чадот од цигарите, учествуваат во патогенезата на ПЛКХ [159,160]. Прогнозата кај ПЛКХ е поволна, но сепак променлива. Повеќето пациенти доживуваат клиничка и радиолошка ремисија (до 25%) или стабилизација (до 50%). Кај мал дел од пациентите (15-25%), болеста напредува до пулмонална инсуфициенција/cor pulmonale со краен стадиум на болеста која се карактеризира со фиброцистични промени кои целосно го заменуваат белодробниот паренхим [160,161]. Трансплантацијата на белите дробови е индицирана во случаи на тешка респираторна инсуфициенција. Смртта може да настане од пулмонална хипертензија или респираторна инсуфициенција. Петгодишно преживување по дијагнозата со ПЛКХ е пријавено кај 87,8 % од пациентите [162]. Клинички и радиолошки релапс може да се појават неколку години по ремисија [163].



Пулмонална Лангерхансова клеточна хистиоцитоза

Што се однесува до терапијата, врз основа на доказите кои ја поврзуваат ПЛКХ со пушењето, се верува дека прекилот промовира стабилизација на болеста и треба да се земе како прва интервенција. Престанокот со пушење генерално резултира со регресија или стабилизирање на симптомите и на радиолошките лезии, но сепак не може да се претпостави дека дава поволен исход кај кој било даден пациент [164,165].

Употребата на кортикостероиди за време на раните фази на болеста е прифатена за контрола на акутно воспаление и конституционални симптоми, но е контроверзна за целокупниот третман [166]. Хемотерапијата е индицирана кај пациенти со мултисистемска болест или тешка изолирана белодробна болест на почетокот или со прогресивно влошување на функцијата на белите дробови во текот на болеста [160].

ХРЦТ е супериорен во однос на обичната радиографија на градниот кош во идентификацијата на ретикулонодуларните опцитети и цистите [167,168,169]. Дистрибуцијата е клучот за диференцијација на пулмоналната лангерхансова клеточна хистиоцитоза од другите цистични белодробни заболувања со наклонетост кон средната и горната зона на белите дробови и регионална поштеда на костофреничните агли, предниот десен среден лобус и лингулата на левиот горен лобус [169].

Целокупната прогноза е генерално добра со над 50% од пациентите кои покажуваат спонтанa резолуција на промените или стабилизирање дури и без третман. Ова е особено случај кај пациенти кои престануваат да пушат. Кај мал дел од пациентите (~20%) и почесто кај оние кои продолжуваат да пушат, болеста е прогресивна со

влошување на респираторната функција и евентуална пулмонална фиброза како краен стадиум [168,170].

1.5.6 Респираторен бронхиолитис- интерстициелна белодробна болест (РБ- ИББ)

Респираторен бронхиолитис- интерстициелна белодробна болест (РБ-ИББ) е симптоматска форма на интерстициелна белодробна болест поврзана со пушењето во која спаѓа во истиот спектар како и респираторниот бронхиолитис (РБ), но покажува потешки хистолошки наоди. На ХРЦТ, наодите треба да се нотират како РБ. За прв пат бил опишан во 1974 година од американскиот пулмолог Denis E. Nivoener (1940-2020) и неговите колеги [177,178,179].

Речиси во сите случаи, респираторниот бронхиолитис-интерстицијална белодробна болест е поврзана со тешко пушење на тутун (обично повеќе од 2-3 кутии цигари во текот на повеќе години) и често се забележува кај возрасната група од 30-40 години [171].

Хроничната кашлица и прогресивната диспнеа го разликуваат РБ-ИББ од РБ [167]. Инспираторните хркулки се слушаат кај половина од пациентите. Барабанести прсти се ретки [172]. РБ-ИББ е клиничка дијагноза.

Хистолошки респираторниот бронхиолитис-интерстициелна белодробна болест е многу слична на десквамативната интерстициелна пневмонија (ДИП) и многу автори сметаат дека двете состојби се тесно поврзани, па дури и варијанти на истата состојба, па оттука дури е предложено дека ДИП треба целосно да се укине, и едноставно да се смета како краен/тежок стадиум на РБ-ИББ [173,174].

ХРЦТ карактеристики вклучуваат: ГГ опацицити со мала склоност кон горната белодробна зона [175], слабо дефинирани центрилобуларни нодули, облачести зони на хипотенуација (~40%) со доминација на дисталните зони на белите дробови [176] и други промени поврзани со пушењето.

Обично, не е потребен третман за респираторен бронхиолитис-интерстицијална белодробна болест, освен откажување од пушење [171].

1.5.7 Десквамативна интерстициелна пневмонија (ДИП)

Десквамативна интерстициелна пневмонија (ДИП) патолошки се карактеризира со екстензивна алвеоларна инфилтрација на макрофаги проследена со интерстициелно воспаление и фиброза. Околу 90 проценти од случаите на ДИП се поврзани со пушење цигари, иако тоа може да се забележи и кај непушачи, вклучително и лица со професионални фактори на ризик или историја на употреба и злоупотреба на лекови за инхалација. Иако почетниот ДИП кај возрасни не е идентификуван со никакви генетски дефекти, ДИП кај децата е посебен клинички ентитет со докажана генетска мутација на сурфактант протеин Б и Ц што предизвикува дисфункција. Обично навестува полоша прогноза [180].

Десквамативна интерстицијална пневмонија (ДИП) е интерстициелна пневмонија која е тесно поврзана и се смета дека ја претставува крајната фаза на респираторниот бронхиолитис интерстицијална белодробна болест (РБ-ИББ). Асоцирана е со тешко пушење [181]. ДИП се смета за еден од најретките идиопатски интерстициелни пневмонии [182]. Постои вообичаена машка предилекција (М:

Ж = 2:1).

Најчесто се јавува во средна возраст (30-60 години) со прогресивно отежнато дишење и хронична кашлица [183]. Поголемиот број од пациентите се тешки пушачи (90%) со просечна историја на пушење над 18 години. Други предиспонирачки фактори вклучуваат, автоимуни/системски нарушувања, инфекции од ХИВ, токсини, професионална или еколошка изложеност, најчесто од азбест и други типови на лекови [184,185]

И покрај разликите во изгледот на ХРЦТ на РБ-ИББ и ДИП, имиџинг наодите може да се преклопуваат и да не се разликуваат еден од друг. За да се подобри дијагностичката точност, потребна е биопсија на белите дробови во сите случаи на сомневање за РБ-ИББ и ДИП [181,183,184,185].

На ХРЦТ ДИП обично се карактеризира со дифузни ГГ опацицитети (понекогаш има грануларна или нодуларна текстура), кои хистолошки корелираат со просторно хомогена интра-алвеоларна акумулација на макрофаги и задебелување на

алвеоларните септи. Истите се: билатерални и симетрични (86%), базални и периферни (60%), облачести (20%) и дифузни (20%) [183,184].

Други чести наоди на ХРЦТ вклучуваат просторно ограничени, неправилни линеарни опацитети и мали цистични простори, кои се индикативни за фиброзни промени (50% од пациентите). Често се забележуваат и други промени поврзани со белодробната болест поврзана со пушењето, на пр. задебелување на сидот на бронхиите и центрилобуларен емфизем [184]. Саќесто белодробие (honeycombing) може да се забележи кај помалку од една третина од случаите, а доколку е присутно обично е периферно и ограничено [186].

Со престанок на пушење и терапија со кортикостероиди, прогнозата е добра, но целокупната прогноза на е опишана како значително подобра од онаа на фибротичната неспецифична интерстициелна пневмонија (НСИП). Сепак, може да се појави прогресивна болест со евентуална смрт, особено кај пациенти со континуирано пушење цигари [182].

1.6 Анатомија на белите дробови

Познавањето на белодробната анатомија е есенцијална за разбирање и интерпретација на компјутеризираната томографија со висока резолуција. Интерпретацијата на интерстициелните белодробни болести е базирана на типот на инволвираноста на секундарниот лобулус и дистрибуцијата низ белодробните крила. Секундарниот лобулус е најмала структурна единица на белодробниот паренхим.

Тој настанува после низа делби на трахеобронхијалното стебло. Трахејата има бифуркационен агол од 55-70 степени (кај возрасни) и агол поголем од 90 степени се смета за патолошки наод. Таа се дели на десен главен бронх кој излегува подиректно од левиот и е пократок, но со поширок лумен [10].

Нивната понатамошна делба, заедно со делбата на пропратните крвни садови, води до формирање на 10 функционални автономни бронховаскуларни и бронхопулмонални единици на секоја страна. Тие се клинесто оформени со насоченост на нивните врвови према хилусите. Некои од сегментите може да се одвоени со акцесорни фисури. Овие сегменти се организирани во 3 лобуса од десната страна и 2 лобуса од левата страна, кои помеѓу себе се одвоени со интерлобарни фисури составени од 2 слоја на висцерална плеура. Само трахејата, главните и

лобарните бронхи се видливи на радиограм на бели дробови, како радиолуцентни траки, ограничени од линеарниот дензитет на бронхијалниот ѕид.

1.6.1 Ембрионален развој на белите дробови

Во 4-та недела од ембрионалниот развој на вентралната страна од каудалниот дел на скржното црево, се јавува основата за развој на белите дробови во форма на дивертикулозно испапчување. Со издолжување на тоа испапчување настанува ларинготрахејална цевка, чиј кранијален дел се отвара во ждрелото, а каудалниот дел кој завршува слепо се дели на 2 гранки. Од левата и десната гранка на ларинготрахејалната цевка се развива бронхијалното стебло и белите дробови. На десната гранка која е усмерена косо дорзокаудално, израснуваат 3 испапчувања, од кои заедно со околниот мезенхим покасно се создаваат белодробните лобуси. Левата гранка расте повеќе хоризонтално и има 2 такви испапчувања. Секоја од нив расте по должина и истовремено се дели. До 16-та недела од интраутериниот живот гранањето на бронхијалното стебло е завршено и тоа представува минијатурна копија на возрасен бронхограм.

Од 24-та недела почнува да се развиваат терминалните воздушни патишта, поточно респираторниот дел на белите дробови во кои спаѓаат алвеоларните дуктуси и алвеоларните сакуси [25]. На тој начин од раѓањето до непосредно по него се создаваат повеќе од 20 генерации на гранки кои го чинат бронхијалното стебло. Новороденчињата родени во термин во белодробие то имаат околу 20 милиони примитивни воздушни патишта. Според Lynne Reid после раѓањето, алвеоларниот развој продолжува до возраст од 8 години, кога се достигнува адултниот број на околу 300 милиони алвеоли.

Со формирање на алвеолите се повеќе се намалува сврзното ткиво околу основата на белите дробови, па белодробните алвеоли се одвоени помеѓу себе само со сопствениот ѕид во кој се развива густа мрежа од капиларни крвни садови. Обликот на алвеолите се зголемува додека расте градниот кош. Крвните садови на белите дробови го менуваат својот облик и величина во тек на создавањето нови алвеоли.

1.6.2 Структурна градба на белите дробови

Примарната функција на бронхијалното стебло е да го пренесе воздухот до алвеоларната површина каде се врши размената на гасовите помеѓу пренесениот

воздух и алвеоларните капилари. Трахејата, главните бронхи и неалвеоларните бронхиоли го транспортираат воздухот према дистално и низ нив воздухот не може да дифузира преку добро оформениот ѕид.

Базичната морфологија на трахејата, бронхиите и неалвеоларните бронхиоли е иста и се состои од 3 слоја: слузокожа, фиброрскавичен слој и адвентиција. На ниво на терминалните бронхиоли постепено исчезнува фиброзната обвивка и рскавицата која е подполно отсутна во дишните патишта со 1-2 mm во дијаметар. Површниот епител се состои воглавно од цилијарни и секреторни клетки и субепителиелно ткиво кое содржи потпорно сврзно ткиво, разни клетки поврзани со функцијата на дишните патишта и одбрамбените механизми, мускулни влакна, рскавица, жлезди.

Трахеобронхијалните жлезди се специјализирани продолжетоци на површниот епител во ламина проприја и субмукозата и се сретнуваат исклучиво во трахејата и бронхиите. Пропорцијата и типот на сите овие елементи варира на различна височина.

1.6.3 Шема на гранање на бронхијалното стебло (Meschan)

Бронхиите се гранаат на сегменти бронхи до лобуларни бронхиоли, а тие во терминални бронхиоли. Од терминалните бронхиоли излегуваат 1-4 респираторни бронхиоли. Тие понатаму се гранаат до алвеоларни дуктуси, чиј ѕид го сочинуваат алвеоли и водат кон неколку алвеоларни сакуси. Сакусот представува последна генерација на гранењето на воздушните патишта. Од секој алвеоларен сакус излегуваат 17 алвеоли.

Алвеолите имаат примарна функција да ја вршат размената на гасовите помеѓу воздухот и крвта. Тие се мали латерални испапчувања на респираторните бронхиоли, алвеоларните дуктуси и сакуси. Имаат форма на купола чиј пречник према Engel кај новороденчиња изнесува 0,05mm, а кај развиено белодробие 0,15 - 0,25mm. Поради нивната минорна големина тие се радиолошки невидливи. Дијаметарот на алвеоларните капилари е суфициентен да дозволи премин на еритроцитите. Алвеолите заедно со бронхиолите, нервите крвните и лимфните садови се функционална единица на белодробие.

1.6.4 Градба на примарен лобулус

Примарниот лобулус е најмала функционална единица на белодробие. Ги содржи сите структури дистално од респираторните бронхиоли, вклучувајќи и 16 до 40 алвеоли. Возрасен има приближно 23 милиони примарни лобулуси кои се невидливи на радиограмот на белите дробови.

1.6.5 Ацинус

Еден ацинус ги содржи структурите дистално од терминалните бронхиоли вклучувајќи крвни садови, нерви и сврзно ткиво. Има дијаметар од 4-8mm и содржи приближно 10-20 примарни лобулуси. Muller i Fraser (2001) го опишуваат ацинусот како функционална единка во која перфузијата и вентилацијата се координирани. кога е инфилтриран ацинусот може да се види радиолошки на СТ како лошо дефинирана опацификација со приближен дијаметар од 0,5cm (ацинарна сенка).

1.6.6 Градба на секундарен лобулус

Секундарниот лобулус е најмала структурна единица на белодробниот паренхим која е ограничена со септум од сврзно ткиво. Содржи 3 до 12 ацинуса и има дијаметар од 1,0 до 2,5cm во дијаметар. Кога септите од сврзно ткиво помеѓу секундарните лобулуси (интерлобуларни септи) стануваат абнормално задебелени, тие стануваат видливи и на обичен радиограм на бели дробови (како Керлиеви линии) и на ХРЦТ снимките. Нормални интерлобуларни септи може да се видат и на ХРЦТ слики периферно субплеврално.

Лобуларниот бронхиолус и артеријата влегуваат централно во лобулусот, а периферно интерлобуларните вени лежат долж интерлобуларните септи. Лобуларните бронхиоли се гранаат на терминални бронхиоли и понатаму гранањето продолжува на претходно опишаниот начин [10].

Повеќе лобулуси формираат субсегмент, односно сегменти. Два или повеќе сегмента сочинуваат пулмонален лобус. Како што беше нотирано, десното белодробно крило содржи 3, а левото 2 лобуса. Белите дробови ги обвиткува тенка, сјајна, транспарентна мембрана т.е. плевра која се дели на висцерален и париетален лист.

1.6.7 Медијастинум

Медијастинумот лежи помеѓу двете белодробни крила и е ограничен супериорно од влезот на градниот кош, постериорно од рбетниот столб, anteriорно со стернумот и доле со двете дијафрагми.

При фронтална проекција медијастинумот се прикажува како сенка низ која трахејата и главните бронхи исполнети со воздух, може да се детектираат.

1.6.8 Анатомија на васкуларниот систем

Белодробното има двојно крвоснабдување со парцијална комуникација помеѓу овие 2 система: пулмонален и бронхијален артериски систем.

Пулмоналниот систем ги вклучува пулмоналните артерии, перилвеоларните капилари и пулмоналните вени. Целата крв испумпана од десното срце, се оксигенира во пулмоналните капилари и потоа преку левото срце тече низ системската циркулација.

Бронхијалниот артериски систем има предоминантно нутритивна функција. Парни бронхијални артерии излегуваат од десцендентната аорта и ги придружуваат бронхите по нивниот пат. Во хиларните региони, крвта се дренира преку бронхијални вени во азиго-хемиазигос системот. Во периферното белодробие, бронхијалните артерии се отвараат во перилвеоларна капиларна мрежа, креирајќи анастомоза помеѓу овие две васкуларни мрежи.

Кај нормален возрасен човек во мирување, крвниот проток низ белите дробови изнесува приближно 5 l/min. Само 25% од белодробните капилари се перфузирани во мирување. Во исправена позиција и длабок инспириум, постои зголемен перфузионен градиент од белодробниот апекс према базите.

Тоа се манифестира радиолошки како дилатирани васкуларни сенки во базалните зони. Бидејќи хидростатскиот притисок е поголем во базите отколку во апексите, тоа предизвикува дилатација на базалните крвни садови. При експириум, базалните крвни садови се компримирани од внатрешната тежина на белодробното и хидростатскиот притисочен ефект се елиминира. Во патолошки состојби кои даваат зголемување на пулмоналниот венски притисок, нормалниот ортостатски перфузионен градиент се губи и перфузијата може да се усмери преференцијално кон горните зони.

2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Мотивот за ова истражување се базира на фактот што поголема група на пациенти страдаат од интерстициелна белодробна болест во Република Македонија. ИББ се хетерогена група на заболувања со различна етиологија кои често од радиолошки аспект остануваат нецелосно дијагностицирани, бидејќи компјутерската томографија со висока резолуција (ХРЦТ) е недоволно развиена во нашиот здравствен систем. Како радиолог кој работи на универзитетска клиника за пулмологија и алергологија ми представува особен предизвик да го воведеме ХРЦТ протоколот во наш стандарден протокол за специфични пулмолошки заболувања, со што ќе се овозможи навремена и попрецизна дијагноза на интерстициелните болести посебно на идиопатската пулмонална фиброза, а со тоа ќе се постигне брз и ефикасен тераписки одговор. Исто така како посебен мотив и лична сатисфакција, но и како значаен научен придонес кон мојата специјалност посебно во нашата земја, ќе ми представува фактот што ова ќе биде прва докторска дисертација од областа на радиологијата што досега ќе биде одбранета не само од патологијата на белите дробови кај возрасни туку и на интерстициелните белодробни заболувања како посебен ентитет.

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

3.1 Генерална цел

- Главна цел на студијата е да се прикажат базични и дополнителни ХРЦТ карактеристики кај интерстициелните белодробни болести и нивна корелација со клиничкиот наод, како услов за точна дијагностика и навремен третман на овие состојби.

3.2 Специфични цели

- Да се даде комплетна радиолошка дијагностичка слика на прогресивните интерстициелни белодробни заболувања.
- Да се процени вредноста на HRCT во дијагнозата на одредени интерстициелни белодробни болести.
- Да се определи стадиумот во прогресијата на ИББ.
- Да се направи корелација на радиолошкиот стадиум на ИББ со клиничкиот наод.
- Да се анализираат социо-економските и културните навики кај испитаните пациенти и нивниот придонес во појава и развој на ИББ.
- Да се анализираат присутни ризик фактори за патолошки промени на белодробниот интерстициум.
- Да се воведат нов пристап во дијагнозата на интерстициелните белодробни болести, бидејќи не секоја пулмонална болест е интерстициелна белодробна болест.
- Да се воспостави радиолошко дијагностички алгоритам со постепен пристап во наодот на ИББ.

4. ИСТРАЖУВАЧКИ ХИПОТЕЗИ

Хипотеза 1: Постои значителна точност во радиолошката дијагноза со користење ЦТ особено ХРЦТ.

Хипотеза 2: Со ХРЦТ може да се направи диференцијална дијагноза кај пооделните интерстициелни белодробни заболувања со голем процент на точност.

Хипотеза 3: ХРЦТ во асоцијација со клиничките податоци може да ја подобрува дијагнозата на интерстициелните пулмонални заболувања.

Хипотеза 4: Навремената дијагноза на интерстицијални белодробни заболувања со HRCT ќе овозможи ран третман со антифиброзна терапија со што ќе се забави прогресијата на фиброзата.

5. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

5.1 Дизајн на студијата

Студијата представува клиничка проспективна студија и беше спроведена во период од една и пол година, кај пациенти избрани согласно инклузионите и ексклузионите критериуми. Се спроведе на УК за пулмологија и алергологија- Скопје на апарат за компјутерска томографија марка PHILIPS INCISIVE со 128 пресеци.

Пациентите доброволно учествуваа во студијата со претходно потпишана информирана согласност. Студијата се работеше со согласност на Етичката комисија на Медицинскиот факултет во Скопје и беше во согласност со етичките принципи на Хелсиншката декларација на Светската медицинска асоцијација за медицински истражувања со учество на човечки субјекти.

5.2 Испитувана група

Истражувањето се изработи на ЈЗУ Универзитетска клиника за пулмологија и алергологија - Скопје, кај 130 пациенти во период до исполнување на големината на примероците, кои покажуваа клинички симптоми на интерстициелна белодробна болест и беа хоспитализирани или дојдени амбулантски на Клиниката за пулмологија и алергологија – Скопје. На сите пациенти им беше направен преглед со компјутерска томографија со висока резолуција, а кај поедини случаи се направи серија во краен експириум и/или позиција на стомак.

5.3 Критериуми за вклучување

Во студијата се вклучени 130 пациенти:

- Пациенти од 18 -85 годишна возраст
- Пациенти со клинички симптоми и радиолошки знаци на интерстициелна белодробна болест
- Пациенти согласни да го пополнат Прашалникот за пациенти и доброволно да учествуваат во истражувањето, во согласност на сите етички стандарди за добивање на информации и нивно користење за научни цели.

5.4 Критериуми за исклучување

Од студијата беа исклучени:

- Емболии
- Малигни болести
- Кардијални конгестивни состојби и хемодинамски нестабилни пациенти
- Бремени жени
- Пациенти со ТБЦ, ХИВ
- Пациенти со ХОББ

5.5 Дијагностички критериуми и методи

• На пациентите хоспитализирани или упатени амбулантски на Клиниката за пулмологија и алергологија – Скопје, а ги исполнуваат инклузионите критериуми за истражувањето, им беше направен дијагностички радиолошки преглед на апарат за компјутерска томографија тип PHILIPS INCISIVE со 128 слајса (пресеци), со протокол на снимање на бели дробови со висока резолуција.

Техничките параметри на ХРЦТ прегледот (се дадени на следните табели):

⊙ Slice thickness	1 mm
⊙ kV	120
⊙ mAs	171
⊙ Scan time	3,3 / 7,7 seconds
⊙ FoV	350 mm
⊙ Interslice gap	1 mm
⊙ Matrix	768
⊙ Window	lung
⊙ Imaging Order	Craniocaudal
⊙ Label	HRCT
⊙ Resolution	High

Технички параметри за HRCT снимање на белите дробови со апарат PHILIPS INCISIVE 128 slice.

<ul style="list-style-type: none">● Сите случаи се прават:<ul style="list-style-type: none">➤ Со задршка на воздух➤ Во полн инспириум➤ Во супинација ● Селектирани случаи:<ul style="list-style-type: none">➤ Во позиција на пронација (на стомак)➤ Во експириум
--

<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Slice thickness ⊙ kV ⊙ mAs ⊙ Scan time ⊙ FoV 	<p>1 mm Тенките пресеци овозможуваат визуализација на мали структури</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Подобра делинеација на бронхи, задебелување на сидовите ➤ Стандард е (110-133) во зависност од скенерот - пожелно е колку може пониски ➤ Кај обезни пациенти, се користат повисоки kV <p>➤ Дури пониска доза од 40-50 mAs може да дадат корисни слики</p> <p>➤ Треба да е што понизок, да се минимизира респирацијата.</p> <p>➤ Поедини апарати користат 1-2 секунди</p> <p>➤ Се минимизира, за да се намали величината на секој пиксел, а со тоа се подобрува резолуцијата.</p>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> ● Рутински HRCT се изведува во полн инспириум поради: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Оптимизација на контрастот помеѓу нормалните структури, различни абнормалности и нормално аерираниот белодробен паренхим и редуцира транзиторни ателектази, наод што може да имитираат или личат на сигнификантни абнормалности. ● Пронација при снимањето се користи за: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Дијагноза на субтилни белодробни абнормалности, како суспектна рана белодробна фиброза, азбестоза и др. ➤ Оваа позиција е корисна за диференцијација компресивна белодробна ателектаза (при лежење) од рана белодробна фиброза ● Експираторниот скен е корисен кај: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Обструктивни белодробни болести или ➤ Абнормалности на воздушните патишта.
--

- Собраните податоци од пациентот се внесени во изготвен Прашалник за пациенти.
- Дистрибуцијата и типот на промените на интерстициумот видени со ХРЦТ се внесени во Формулари за дистрибуција на радиолошкиот НРСТ наод кај интерстициелните промени во белите дробови.
- Собраните податоци се статистички обработени.

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИТЕ:

Во овој труд испитуваната хетерогена група на интерстициелни белодробни болести заради подобра статистичка обработка се поделени во 3 подгрупи:

- Група на УИП И НСИП патерн
- Група на пациенти со саркоидоза
- Трета група на останати поретки интерстициелни болести

7. РЕЗУЛТАТИ

7.1 Статистичка анализа и резултати кај пациенти со УИП и НСИП патерн

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk's тест беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

За споредување на двете групи во однос на квалитативните варијабли беше користен Chi-square и Fisher's exact test, за споредување во однос на квантитативните варијабли беа користени Student t-test и Mann-Whitney test.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Во истражувањето партиципираа вкупно 70 испитаници, од кои 30 пациенти со неспецифична интерстициелна пневмонија, 40 пациенти со вообичаена интерстициелна пневмонија. Половата структура на пациентите од двете групи беше хомогена, односно статистички несигнификантно различна ($p=0.48$). Пациенти од женски пол беа почесто застапени во двете групи (63.33% во НСИП, 55% во УИП). (табела 1)

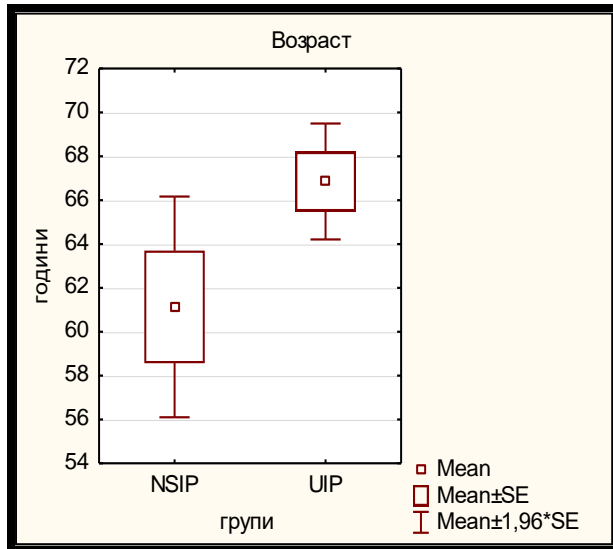
Двете испитувани групи сигнификантно се разликуваа во однос на возраста ($p=0.039$). Пациентите со НСИП беа значајно помлади од пациентите со УИП (61.1 ± 14.1 vs 66.8 ± 8.5 години), соодветно. (табела 1, слика 1)

Сите пациенти со НСИП и 92.5% пациенти со УИП беа од урбана средина, без статистичка сигнификантна разлика во однос на местото на живеење ($p=0.12$). (табела 1)

Табела 1. Социо-демографски карактеристики на пациенти со NSIP и UIP

	групи			p-level
	n	NSIP	UIP	
Пол n (%)				
женски	41	19 (63.33)	22 (55)	$X^2=0.5$ $p=0.48$
машки	29	11 (36.67)	18 (45)	
Возраст /години				
mean \pm SD	61.1 \pm 14.1		66.8 \pm 8.5	$t=2.11$ $*p=0.039$
min- max	31 – 84		52 – 82	
Место на живеење				
град	67	30 (100)	37 (92.5)	$X^2=2.3$ $p=0.12$
село	3	0	3 (7.5)	

NSIP –НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)
 UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)
 χ^2 (Chi-square test); t (Student t-test)
 *sig $p < 0.05$



Слика 1. Графички приказ на просечна возраст – НСИП и УИП

Актуелни пушачи беа 10% пациенти со НСИП, 20% пациенти со УИП. Почестата застапеност на актуелни пушачи во групата со УИП не се потврди статистички како сигнификантна ($p=0.25$). (табела 2)

Бивши пушачи беа сигнификантно почесто пациентите со УИП (67.5% vs 36.67%, $p=0.01$). (табела 2, слика 2)

Двете групи пациенти имаа слична должина на пушачки стаж ($p=0.82$). Во просек пациентите со НСИП пушеле 28.6 ± 3.9 години, пациентите со УИП просечно пушеле 29.4 ± 6.8 години. (табела 2)

Пациентите со НСИП престанале да пушат пред просечно 14.0 ± 9.2 години, пациентите со УИП пред просечно 7.6 ± 10.8 години; 50% пациенти со НСИП и УИП престанале да пушат пред повеќе од 14 и 5 години, соодветно. Периодот на престанок со пушење беше сигнификантно подолг кај пациентите со НСИП ($p=0.029$). (табела 2, слика 2а)

Табела 2. Карактеристики на пушачкиот статус на пациенти со NSIP и UIP

	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
Дали сте пушач?				
да	11	3 (10)	8 (20)	$\chi^2=1.3$ $p=0.25$
не	59	27 (90)	32 (80)	
Дали сте биле пушач?				
да	38	11 (36.67)	27 (67.5)	$\chi^2=6.6$ * $p=0.01$
не	32	19 (63.33)	13 (32.5)	

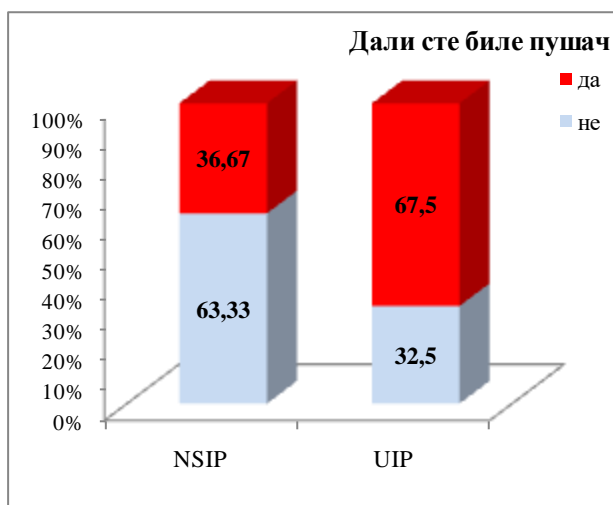
Колку години сте пушеле?			
n	11	26	t=0.22
mean ± SD	28.6 ± 3.9	29.4 ± 6.8	p=0.82
min- max	25 – 35	7 – 50	
Пред колку години сте престанале со пушење?			
n	9	18	Z=2.2
mean ± SD	14.0 ± 9.2	7.6 ± 10.8	*p=0.029
min- max	5 – 26	1 – 47	
median (IQR)	14(5-25)	5(1.5-10)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

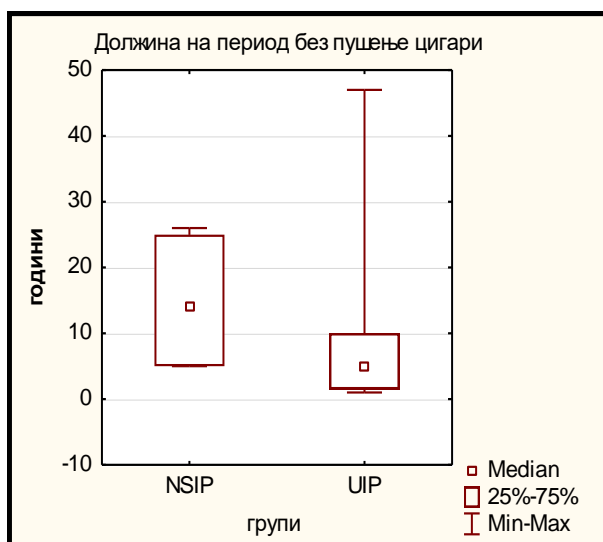
UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test); t (Student t-test); Z(Mann-Whitney test)

*sig p<0.05



Слика 2. Графички приказ на пушачки статус – НСИП и УИП



Слика 2а. Графички приказ на медијана на должина на период без пушење цигари – НСИП и УИП

Поради белодробна болест биле хоспитализирани сличен процент на пациенти со НСИП и УИП (16.66% vs 17.5%, Chi-square=0.01 p=0.93). (табела 3)

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти без хоспитализација, со 1,2 и 3 хоспитализации поради белодробна болест ($p=0.93$). Пациентите од двете групи најчесто биле хоспитализирани 3 пати (13.33% и 10%, соодветно пациенти со НСИП и УИП. (табела 3)

Табела 3. Број на претходни хоспитализации поради белодробна болест кај пациенти со NSIP и UIP

Број на претходни хоспитализации поради белодробна болест	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
0	58	25 (83.33)	33 (82.5)	Fisher's exact test $p=0.93$
1	3	1 (3.33)	2 (5)	
2	1	0	1 (2.5)	
3	8	4 (13.33)	4 (10)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

Сите пациенти од групата со НСИП имаа негативна анамнеза за фамилијарна белодробна болест, наспроти 10% пациенти од групата со УИП. (табела 4)

Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без фамилијарна белодробна болест меѓу двете групи беше статистички несигнификантна ($p=0.07$). (табела 4)

Табела 4. Фамилијарна белодробна болест кај пациенти со NSIP и UIP

Фамилијарна белодробна болест	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
да	4	0	4 (10)	$\chi^2=3.2$ $p=0.07$
не	66	30 (100)	36 (90)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

χ^2 (Chi-square test)

Во двете групи 80% на пациенти дадоа анамнестички податок за кашлање. (табела 5)

Во однос на интензитетот на кашлицата, пациентите со НСИП почесто имаа блага кашлица (37.5% vs 15.62%), додека пациентите со УИП почесто имаа умерена и тешка кашлица (71.88 vs 62.5%, и, 12.5% vs 0%). Опишаните разлики во интензитетот на кашлицата меѓу двете групи не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p=0.069$). (табела 5)

Во однос пак на карактерот на кашлицата, сува кашлица почесто имаа пациентите со НСИП (33.33% vs 12.5%), со продуктивна кашлица почесто беа регистрирани пациенти со УИП (87.5% vs 66.67%). Статистичка несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со сува и продуктивна кашлица меѓу двете групи пациенти ($p=0.06$). (слика 5)

Табела 5. Карактеристики на кашлица кај пациенти со NSIP и UIP

	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
Дали имате кашлица?				
да	56	24 (80)	32 (80)	
не	14	6 (20)	8 (20)	
Интензитет на кашлица				
блага	14	9 (37.5)	5 (15.62)	Fisher's exact test p=0.069
умерена	38	15 (62.5)	23 (71.88)	
тешка	4	0	4 (12.5)	
Дали кашлицата е:				
сува	12	8 (33.33)	4 (12.5)	X ² =3.5 p=0.06
продуктивна	44	16 (66.67)	28 (87.5)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test)

Потешкотии со дишењето беше доминантен симптом кај пациентите од двете групи, односно, 96.67% пациенти со НСИП и 91.89% пациенти со УИП имаа диспнеја. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со и без потешкотии со дишењето меѓу пациентите од двете групи (p=0.41). (табела 6, слика 3)

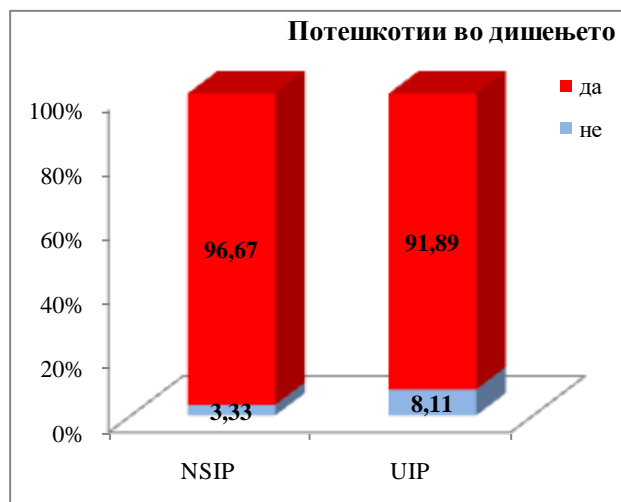
Табела 6. Потешкотии во дишење кај пациенти со NSIP и UIP

Потешкотии во дишењето	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
да	63	29 (96.67)	34 (91.89)	X ² =0.7 p=0.41
не	4	1 (3.33)	3 (8.11)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test)



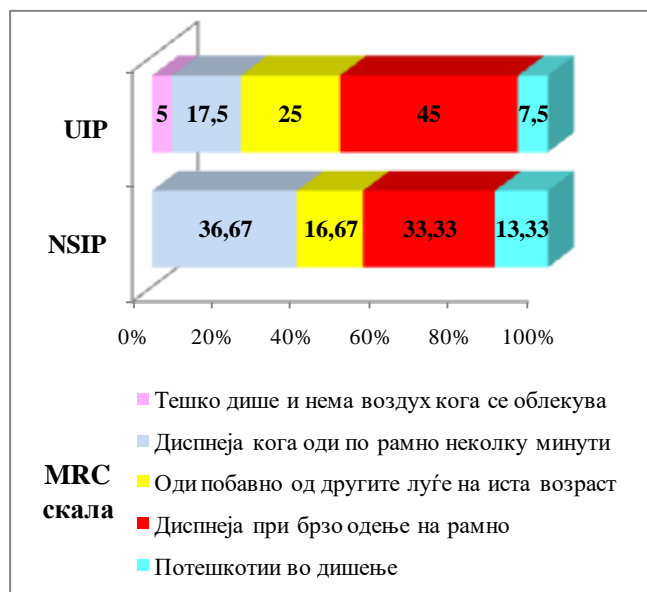
Слика 3. Графички приказ на зачестеност на потешкотии со дишење – НСИП и УИП

Согласно резултатот за MRC скалата, пациентите со НСИП почесто од пациентите со УИП имаа потешкотии во дишењето (13.33% vs 7.5%) и почесто имаа диспнеја по одење неколку минути по рамно (36.67% vs 17.5%), додека пациентите со УИП почесто од пациентите со НСИП имаа диспнеја при брзо одење по рамно (45% vs 33.33%), почесто одат побавно од другите луѓе на иста возраст (25% vs 16.67%) и почесто тешко дишат и немаат воздух кога се облекуваат (5% vs 0%). (табела 7)

Споредбата на пациентите со НСИП и УИП во однос на резултатот за MRC скалата не беше статистички сигнификантна ($p=0.24$). Опишаните разлики во процентот на пациенти меѓу двете групи за сите поединечни квалитети од MRC скалата беа статистички несигнификантни ($p>0.05$). (табела 7, слика 4)

Табела 7. MRC скала кај пациенти со NSIP и UIP

MRC скала	групи			p-level	difference tests
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)		
Потешкотии во дишење	7	4 (13.33)	3 (7.5)	Fisher's exact test $p=0.24$	$p=0.43$
Диспнеја при брзо одење на рамно	28	10 (33.33)	18 (45)		$p=0.32$
Оди побавно од другите луѓе на иста возраст	15	5 (16.67)	10 (25)		$p=0.4$
Диспнеја кога оди по рамно неколку минути	18	11 (36.67)	7 (17.5)		$p=0.069$
Тешко дише и нема воздух кога се облекува	2	0	2 (5)		$p=0.21$



Слика 4. Графички приказ на зачестеност на MRC скала – НСИП и УИП

Историја на присутни коморбидитети имаа 66.67% пациенти со НСИП и 70% пациенти со УИП, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.77$). (табела 8)

Табела 8. Зачестеност на коморбидитети кај пациенти со NSIP и UIP

Пропратни болести	групи			p-level
	n	NSIP n(%)	UIP n(%)	
да	48	20 (66.67)	28 (70)	$X^2=0.9$
не	22	10 (33.33)	12 (30)	$p=0.77$

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

Ретикуларни сенки на ХРЦТ во горните и средни зони почесто беа видени кај пациентите со УИП споредено со пациентите со НСИП, со статистички несигнификантна разлика за периферна и субплеврална локализација (97.5% vs 90%, $p=0.18$), и статистичка сигнификантна разлика за перибронховаскуларната локализација (12.5% vs 0%, $p=0.044$). (табела 9, слика 5)

Табела 9. ХТЦТ наод на ретикуларни промени во горни и средни зони – NSIP и UIP

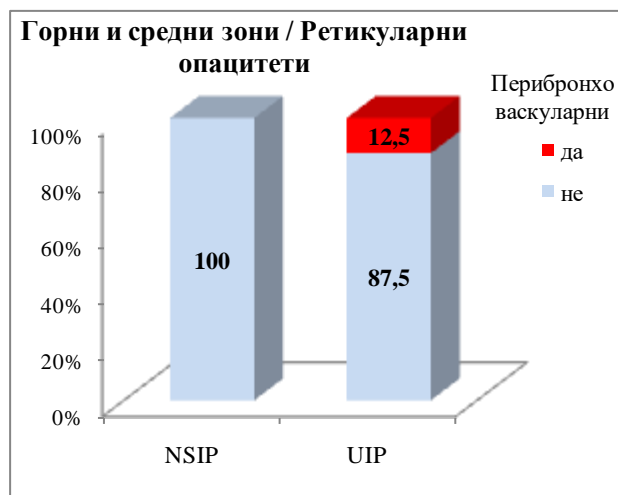
Горни и средни зони					
варијабла					p-level
			NSIP n (%)	UIP n (%)	
Ретикуларни опцитети	Периферни и субплеврални	да	27 (90)	39 (97.5)	$X^2=1.8$ $p=0.18$
		не	3 (10)	1 (2.5)	
	Перибронховаскуларни	да	0	5 (12.5)	$X^2=4.0$ $*p=0.044$
		не	30 (100)	35 (87.5)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

*sig $p<0.05$



Слика 5. Графички приказ на зачестеност на ретикуларни сенки перибронховаскуларно во горни и средни зони – NSIP и UIP

Пациентите со НСИП сигнификантно почесто од пациентите со УИП имаа на ХТЦТ наод на висока атенуација во периферните и субплеврални регии во горните и средни зони (23.3% vs 5%, $p=0.023$), а несигнификантно почесто во перибронховаскуларните регии на горните и средни зони (36.67% vs 17.5%, $p=0.07$). (табела 10, слика 6)

Табела 10. ХТЦТ наод на висока атенуација во горни и средни зони – NSIP и UIP

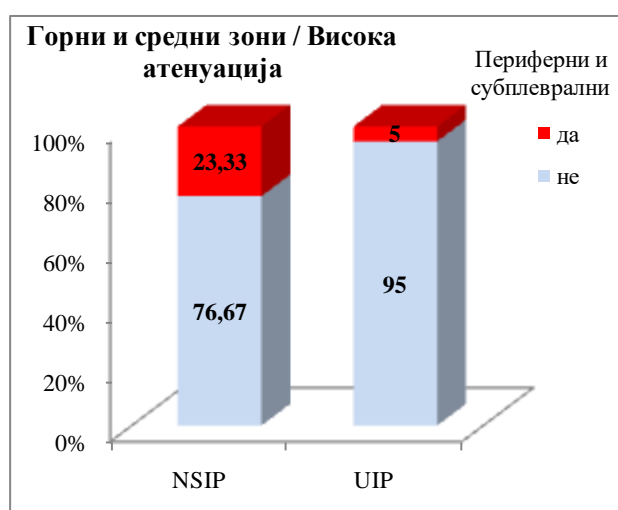
Горни и средни зони					
варијабла					p-level
			NSIP n (%)	UIP n (%)	
Висока атенуација	Периферни и субплеврални	да	7 (23.33)	2 (5)	$X^2=5.1$ * $p=0.023$
		не	23 (76.67)	38 (95)	
	Перибронховаскуларни	да	11 (36.67)	7 (17.5)	$X^2=3.3$ $p=0.07$
		не	19 (63.33)	33 (82.5)	

NSIP-НСИП (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP-УИП (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

*sig $p<0.05$



Слика 6. Графички приказ на зачестеност на висока атенуација во периферни и субплеврални регии на горни и средни зони – НСИП и УИП

ХРЦТ наод на ниска атенуација во горните и средни зони периферно и субплеврално сигнификантно почесто имаа пациентите со УИП споредено со пациентите со НСИП (77.5% vs 46.67%, $p=0.0077$). Кај пациентите со УИП почесто беше регистрирана ниска атенуација и во перибронховаскуларните регии на горните и средни зони, но без статистичка потврдена разлика меѓу двете групи (35% vs 16,67%, $p=0.088$). (табела 11, слика 7)

Табела 11. ХТЦТ наод на ниска атенуација во горни и средни зони – NSIP и UIP

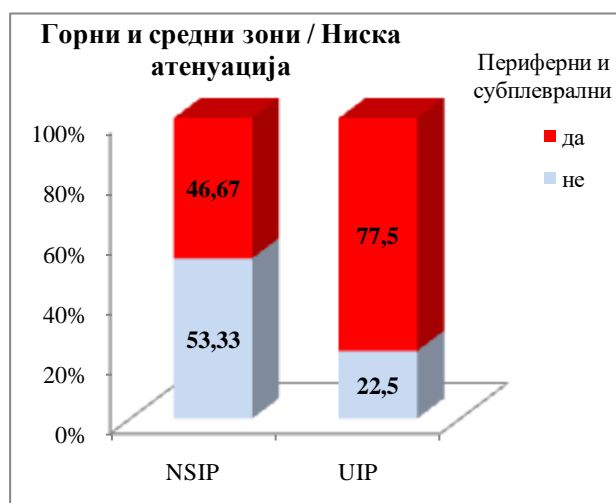
Горни и средни зони					
варијабла					p-level
			NSIP n (%)	UIP n (%)	
Ниска атенуација	Периферни и субплеврални	да	14 (46.67)	31 (77.5)	$X^2=7.1$ ** $p=0.0077$
		не	16 (53.33)	9 (22.5)	
	Перибронховаскуларни	да	5 (16.67)	14 (35)	$X^2=2.9$ $p=0.088$
		не	25 (83.33)	26 (65)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

**sig $p<0.01$



Слика 7. Графички приказ на зачестеност на ниска атенуација во периферни и субплеврални регии на горни и средни зони – НСИП и УИП

ХТЦТ наодот не детектираше присуство на заробен воздух во горните и средни зони, периферно субплеврално и перибронховаскуларно кај пациентите од двете групи.

Во долните белодробни зони, наодот на ХРЦТ во однос на зачестеност на ретикуларни сенки сигнификантно се разликуваше меѓу групите НСИП и УИП за периферна и субплеврална локализација ($p=0.017$), несигнификантно за перибронховаскуларна локализација ($p=0.38$). Ретикуларни опацитети во периферните и субплеврални регии беа видени кај 86.67% пациенти со НСИП и сите пациенти со УИП, додека ваков наод во перибронховаскуларните регии беше виден само кај 1 пациент од групата со УИП (табела 12, слика 8)

Табела 12. ХТЦТ наод на ретикуларни промени во долни зони – NSIP и UIP

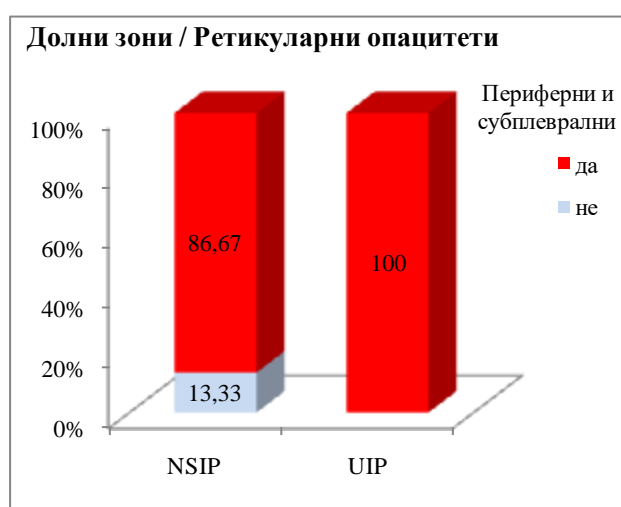
Долни зони					
варијабла					p-level
			NSIP n (%)	UIP n (%)	
Ретикуларни опацитети	Периферни и субплеврални	да	26 (86.67)	40 (100)	X ² =5.7 *p=0.017
		не	4 (13.33)	0	
	Перибронховаскуларни	да	0	1 (2.5)	X ² =0.76 p=0.38
		не	30 (100)	39 (97.5)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test)

*sig p<0.05



Слика 8. Графички приказ на зачестеност на ретикуларни опацитети во периферни и субплеврални регии на долни зони – NSIP и UIP

ХРЦТ наод на висока атенуација во долните зони периферно и субплеврално сигнификантно почесто имаа пациентите со NSIP, односно ваков наод не беше регистриран во групата со UIP (30% vs 0%, p=0.0077). Висока атенуација во перибронховаскуларните регии на долните зони беше детектиран кај 53.33% пациенти со NSIP, 62.5% пациенти со UIP, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи (p=0.44). (табела 13, слика 9)

Табела 13. ХТЦТ наод на висока атенуација во долни зони – NSIP и UIP

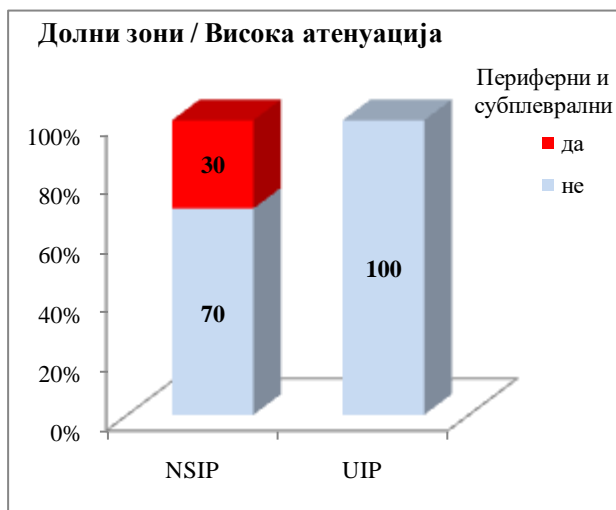
Долни зони					
варијабла					p-level
			NSIP n (%)	UIP n (%)	
Висока атенуација	Периферни и субплеврални	да	9 (30)	0	X ² =13.8 ***p=0.000 2
		не	21 (70)	40 (100)	
	Перибронховаскуларни	да	16 (53.33)	25 (62.5)	X ² =0.6 p=0.44
		не	14 (46.67)	15 (37.5)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test)

***sig p<0.0001



Слика 9. Графички приказ на зачестеност на висока атенуација во периферни и субплеврални регии на долни зони – NSIP и UIP

Пациентите со UIP сигнификантно почесто од пациентите со NSIP имаа ХТЦТ наод на ниска атенуација во долните зони периферно и субплеврално (80% vs 50%, $p=0.008$), а несигнификантно почесто во перибронховаскуларните регии на долните зони (30% vs 23.33%, $p=0.53$). (табела 14, слика 10)

Табела 14. ХТЦТ наод на ниска атенуација во долни зони – NSIP и UIP

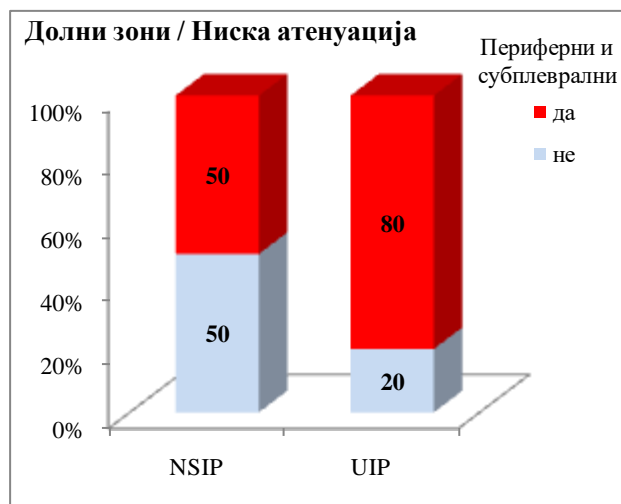
Долни зони					
варијабла			NSIP		p-level
			n (%)	UIP n (%)	
Ниска атенуација	Периферни и субплеврални	да	15 (50)	32 (80)	$X^2=7$ ** $p=0.008$
		не	15 (50)	8 (20)	
	Перибронховаскуларни	да	7 (23.33)	12 (30)	$X^2=0.4$ $p=0.53$
		не	23 (76.67)	28 (70)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

**sig $p<0.01$



Слика 10. Графички приказ на зачестеност на ниска атенуација во периферни и субплеврални регии на долни зони – НСИП и УИП

ХТЦТ наодот не детектираше присуство на заробен воздух во горните и средни зони, периферно субплеврално и перибронховаскуларно кај пациентите од двете групи.

Пациентите со неспецифична и со вообичаена интерстициелна пневмонија не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестеност на наод на предоминантно базална субплеврална и субплеврална дистрибуција ($p>0.05$), додека сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеност на наод на симетрична дистрибуција ($p=0.0013$), асиметрична дистрибуција ($p=0.015$), хомогена дистрибуција ($p=0.0013$), хетерогена дистрибуција ($p=0.0003$), апикобазална дистрибуција ($p=0.0003$) и наодот на субплеврално штедење ($p=0.047$). (табела 15)

Симетрична дистрибуција значајно почесто беше детектирана кај пациентите од групата УИП (100% наспроти 57.14%), асиметрична дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата НСИП (28.57% наспроти 0%), хомогена дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата НСИП (42.86% наспроти 0%), хетерогена дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата УИП (100% наспроти 50%), апикобазална дистрибуција исто така значајно почесто кај пациентите од групата УИП (100% наспроти 50%), субплеврално штедење значајно почесто имаа пациентите од групата НСИП (21.43% наспроти 0%). (табела 15)

Пациентите со НСИП и со УИП сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеност на наод на предоминантно базална субплеврална дистрибуција ($p=0.000009$), хомогена дистрибуција ($p=0.000001$), хетерогена дистрибуција ($p=0.000001$), апикобазална дистрибуција ($p=0.00007$) и наодот на субплеврално штедење ($p=0.047$). (табела 15)

Предоминантно базална субплеврална дистрибуција значајно почесто беше детектирана кај пациентите од групата УИП (82.5% vs 30%), хомогена дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата НСИП (73.33% vs 15%), хетерогена дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата УИП (85% vs 26.67%), апикобазална дистрибуција значајно почесто кај пациентите од групата УИП (90% vs 46.67%), наод на субплеврално штедење имаа само пациентите од групата НСИП (83.33% vs 0%). (табела 15, слика 11, слика 11а, слика 11б, слика 11в, слика 11г)

Сите пациенти од двете групи имаа ХРЦТ наод на субплеврална дистрибуција, и несигнификантно различна зачестеност на наод на симетрична и асиметрична дистрибуција ($p=0.14$, $p=0.09$, соодветно). Пациентите со НСИП имаа незначајно почесто симетрична дистрибуција (70% vs 50%), пациентите со УИП имаа незначајно почесто наод на асиметрична дистрибуција (50% vs 30%). (табела 15)

Табела 15. Дистрибуција

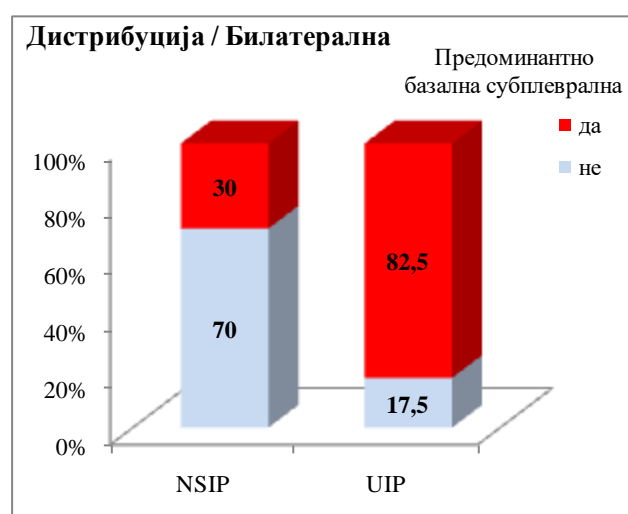
Дистрибуција / Билатерална				
варијабла		Дистрибуција / Билатерална		p-level
		NSIP n (%)	UIP n (%)	
Предоминантно базална субплеврална	да	9 (30)	33 (82.5)	$X^2=19.7$ *** $p=0.000009$
	не	21 (70)	7 (17.5)	
Субплеврална	да	30 (100)	40 (100)	
	не	0	0	
Симетрична	да	21 (70)	21 (52.5)	$X^2=2.2$ $p=0.14$
	не	9 (30)	19 (47.5)	
Асиметрична	да	9 (30)	20 (50)	$X^2=2.8$ $p=0.09$
	не	21 (70)	20 (50)	
Хомогена	да	22 (73.33)	6 (15)	$X^2=24.3$ *** $p=0.000001$
	не	8 (26.67)	34 (85)	
Хетерогена	да	8 (26.67)	34 (85)	$X^2=24.3$ *** $p=0.000001$
	не	22 (73.33)	6 (15)	
Апикобазална	да	14 (46.67)	36 (90)	$X^2=15.8$ *** $p=0.000007$
	не	16 (53.33)	4 (10)	
Субплеврално штедење	да	25 (83.33)	0	$X^2=51.8$ *** $p=0.000000$
	не	5 (16.67)	40 (100)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

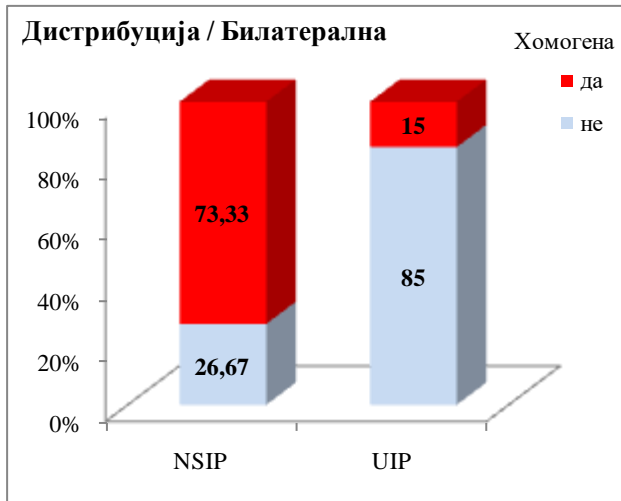
UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

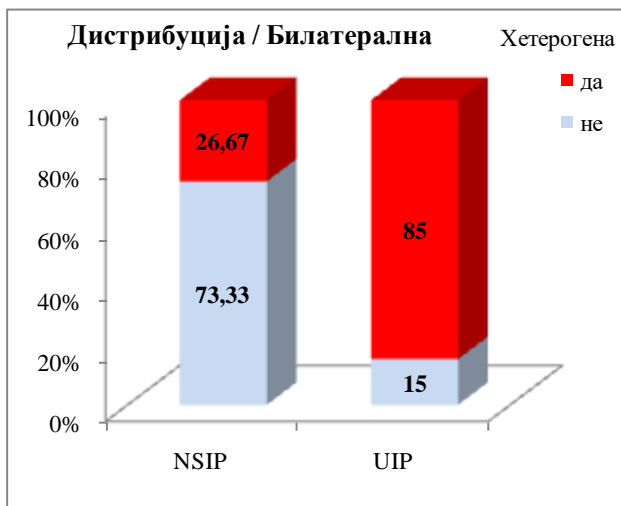
***sig $p<0.0001$



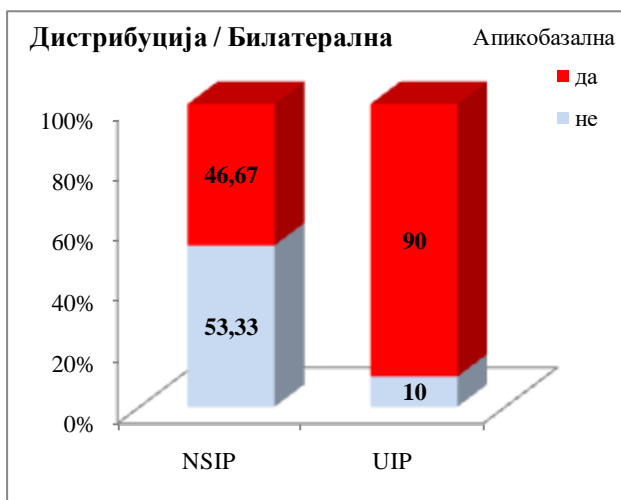
Слика 11. Графички приказ на зачестеност на предоминантно базална субплеврална дистрибуција, билатерално – НСИП и УИП



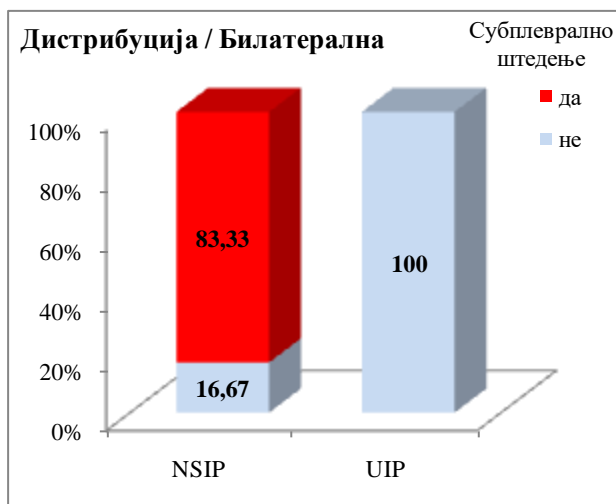
Слика 11а. Графички приказ на зачестеност на хомогена дистрибуција, билатерално – НСИП и УИП



Слика 11б. Графички приказ на зачестеност на хетерогена дистрибуција, билатерално – НСИП и УИП



Слика 11в. Графички приказ на зачестеност на апикобазална дистрибуција, билатерално – НСИП и УИП



Слика 11г. Графички приказ на зачестеност на субплеурално штедење, билатерално – НСИП и УИП

Резултатите прикажани во табела 16 за дополнителниот наод презентираат сигнификантно почест наод на дифузно матно стакло во групата НСИП (26.67% vs 2.5%, $p=0.0028$) и саќесто белодробие во групата УИП (55% vs 10%, $p=0.0001$). (табела 16, слика 12, слика 12а)

Пациентите со НСИП и УИП имаа несигнификантно различна зачестеност на наод на резидуални зони на матно стакло (60% и 72.5%, соодветно; $p=0.27$), тракциони бронхиектазии (90% и 75%, соодветно; $p=0.11$), бронхиектазии (63.33% и 45%, соодветно; $p=0.13$), ирегуларно септално задебелување (20% и 17.5%, соодветно; $p=0.79$), консолидации (13.33% и 2.5%, соодветно; $p=0.08$), нодуларни промени (16.67% и 5%, соодветно; $p=0.11$), емфизем (23.33% и 10%, соодветно; $p=0.13$) и лимфаденопатија (83.33% и 82.5%, соодветно; $p=0.93$). (табела 16)

Табела 16. Дополнителен наод

варијабла	Дополнителен наод			p-level
		NSIP n (%)	UIP n (%)	
Дифузно матно стакло	да	8 (26.67)	1 (2.5)	$X^2=8.9$ ** $p=0.0028$
	не	22 (73.33)	39 (97.5)	
Резидуални зони на матно стакло	да	18 (60)	29 (72.5)	$X^2=1.2$ $p=0.27$
	не	12 (40)	11 (27.5)	
Тракциони бронхиектазии	да	27 (90)	30 (75)	$X^2=2.6$ $p=0.11$
	не	3 (10)	10 (25)	
Honeycombing (саќест аспект)	да	3 (10)	22 (55)	$X^2=15.1$ *** $p=0.0001$
	не	27 (90)	18 (45)	
Бронхиоектазии / бронхиоцели	да	19 (63.33)	18 (45)	$X^2=2.3$ $p=0.13$
	не	11 (36.67)	22 (55)	
Ирегуларно септално здебелување	да	6 (20)	7 (17.5)	$X^2=0.07$ $p=0.79$
	не	24 (80)	33 (82.5)	
Консолидации	да	4 (13.33)	1 (2.5)	$X^2=3.03$ $p=0.08$
	не	26 (86.67)	39 (97.5)	
Надуларни промени	да	5 (16.67)	2 (5)	$X^2=2.6$ $p=0.11$
	не	25 (83.33)	38 (95)	

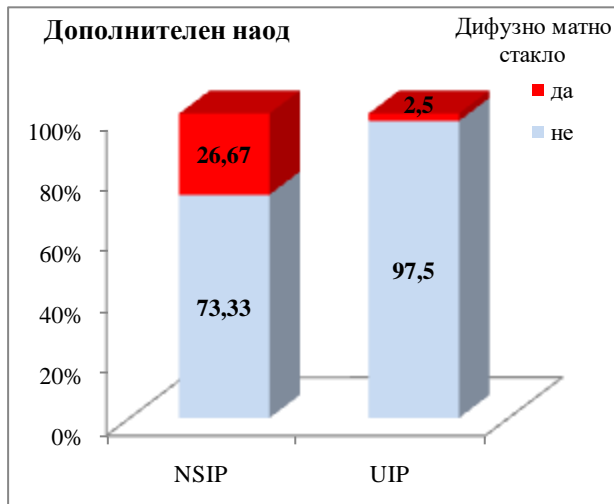
Емфизем	да	7 (23.33)	4 (10)	$X^2=2.3$ $p=0.13$
	не	23 (76.67)	36 (90)	
Лимфаденопатија	да	25 (83.33)	33 (82.5)	$X^2=0.008$ $p=0.93$
	не	5 (16.67)	7 (17.5)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

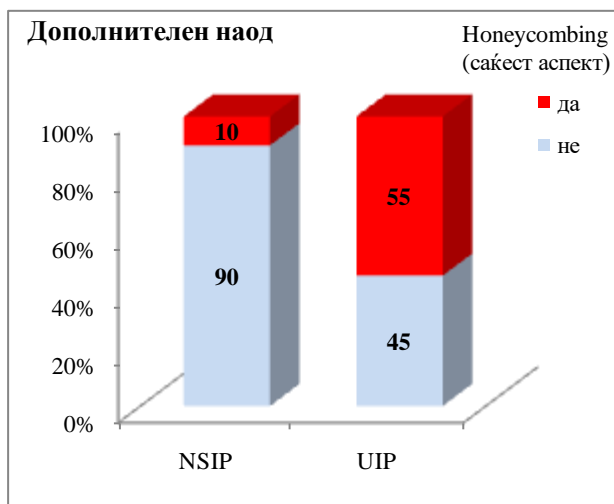
UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X^2 (Chi-square test)

sig $p<0.01$; *sig $p<0.0001$



Слика 12. Графички приказ на зачестеност на дифузно матно стакло – НСИП и УИП



Слика 12а. Графички приказ на зачестеност на саhest аспект – НСИП и УИП

Од посебните знаци, согласно добиените резултати, кај пациентите со НСИП сигнификантно почесто беше детектиран upper lobe anterior sign (26.67% vs 5%, $p=0.01$), додека почестиот наод на straight edge sign не се потврди како статистички сигнификантен (6.67% vs 0%, $p=0.097$). (табела 17, слика 13)

Табела 17. Посебни знаци

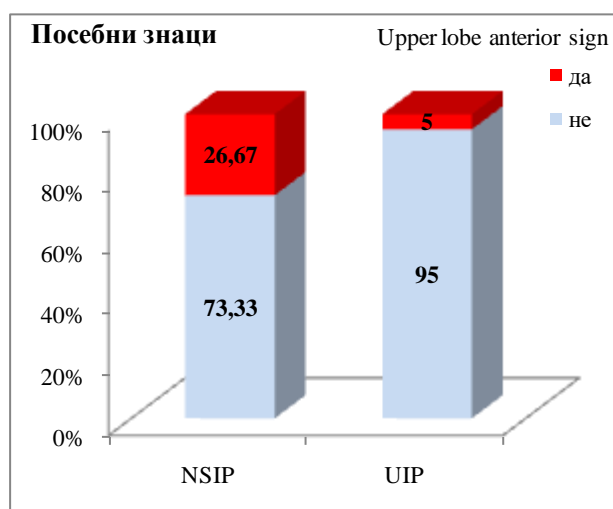
Посебни знаци				
варијабла		Посебни знаци		p-level
		NSIP n (%)	UIP n (%)	
Upper lobe anterior sign	да	8 (26.67)	2 (5)	X ² =6.6 *p=0.01
	не	22 (73.33)	38 (95)	
Straight edge sign	да	2 (6.67)	0	X ² =2.9 p=0.097
	не	28 (93.33)	40 (100)	

NSIP (неспецифична интерстициелна пневмонија)

UIP (вообичаена интерстициелна пневмонија)

X²(Chi-square test)

*sig p<0.05



Слика 13. Графички приказ на зачестеност на upper anterior sign – НСИП и УИП

7.2 Статистичка анализа и резултати на пациенти со саркоидоза

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

За компарирање на ХРЦТ наодот меѓу пушачите наспроти непушачите, пациентите со без кашлица, и меѓу стадиумите на болест беше користен Fisher's exact test.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

Во втората група систематизирани за статистичка анализа беа вклучени 50 пациенти со дијагноза на саркоидоза. Половата структура на пациентите доминантно ја сочинуваат пациенти од женски пол - 46(92%) vs 4(8%).

Пациентите беа на возраст од 30 до 73 години, со просечна возраст од 52.6 ± 12.5 години, и со место на живеење најчесто во урбана средина – 42(84%) vs 8(16%).

Во однос на пушачкиот статус, 8(16%) пациенти се декларираа како актуелни пушачи, 28(56%) како бивши пушачи, со просечен пушачки стаж од 14.9 ± 4.8 години. Времето кога престанале да пушат се движи меѓу 4 и 27 години, просечно бившите пушачи престанале да пушат пред 11.9 ± 7.1 години.

Поради белодробна болест биле на болничко лекување 16(32%) пациенти, сите со една хоспитализација.

Позитивна фамилијарна анамнеза за белодробна болест имаа 2(4%) пациенти.

Табела 1. Карактеристики на испитаниците

варијабла	n (%)
Пол	
женски	46 (92)
машки	4 (8)
Возраст/години (mean \pm SD)(min-max)	$52.6 \pm 12.5(30 - 73)$
Место на живеење	
град	42 (84)
село	8 (16)
Дали сте пушач	
да	8 (16)
не	42 (84)
Дали сте биле пушач	
да	28 (56)
не	22(44)
Колку години сте пушеле (mean \pm SD)(min-max)	$14.9 \pm 4.8(7 - 20)$
Пред колку год. сте престанале со пушење (mean \pm SD)(min- max)	$11.9 \pm 7.1(4 - 27)$

Дали сте биле хоспитализирани поради белодробна болест?	
да	16 (32)
не	30 (60)
Фамилијарна белодробна болест	
да	2 (4)
не	48 (96)

Дистрибуцијата на пациентите во однос на стадиумот на саркоидоза презентира 4(8%) пациенти со стадиум 1, 24(48%) со стадиум 2, 4(8%) со стадиум 3 и 18(36%) пациенти беа дијагностицирани со стадиум 4 на саркоидоза.

Табела 2. Застапеност на стадиуми на саркоидоза

варијабла	n (%)
Стадиум	
1	4 (8)
2	24 (48)
3	4 (8)
4	18 (36)

Во клиничкиот наод кај 40(80%) пациенти беше присутна кашлица, најчесто со слаб интензитет – 20(40%), додека во однос на карактерот на кашлицата кај повеќе од 50% пациенти беше присутна сува кашлица – 28(56%).

Потешкотии во дишење имаа 38(76%) пациенти; времетраењето на диспнејата се движи меѓу 3 и 24 месеци, просечно 12.9 ± 6.4 месеци.

На замор се жалеа 14(28%) пациенти.

Согласно резултатите од MRC скалата, 14(28%) пациенти имаа потешкотии во дишењето, 22(44%) имаа диспнеја при брзо одење на рамно, 8(16%) пациенти одат побавно од другите луѓе на иста возраст, 4(8%) имаат диспнеја кога одат по рамно неколку минути, а 1пациент тешко дише и кога се облекува.

Во анамнезата на 6(12%) пациенти беше присутно труење (4 со лек метатрексат, 2 со алкохол)

Други пропратни болести имаа 36(72%) пациенти, најчесто разни видови очни засегања како увеитис, коњуктивитис, аблација и тн. (16) пациенти. Овие промени се забележуваат во 2 и 4 стадиум од болеста, но посебно во 2-от. Други забележани пропратни состојби се Хашимотов тиреоидитис, дијабет, хипертензија и др.

Квалитетот на живот од аспект на социјалните релации и од аспект на појава на ненаспаност и страв беше афектиран на 6(12%) пациенти.

Табела 3. Дистрибуција на пациентите во однос на клиничките карактеристики на болеста

варијабла	n (%)
Дали имате кашлица	
да	40 (80)
не	10 (20)
Интензитет на кашлица	
блага	20 (40)
умерена	16 (32)
тешка	4 (8)
нема кашлица	10 (20)
Дали кашлицата е:	
сува	28 (56)
продуктивна	6 (12)
мешана	2 (4)
белчеста	4 (8)
нема кашлица	10 (20)
Потешкотии во дишењето	
да	38 (76)
не	12 (24)
MRC скала	
Потешкотии во дишење	14 (28)
Диспнеја при брзо одење на рамно	22 (44)
Оди побавно од другите луѓе на иста возраст	8 (16)
Диспнеја кога оди по рамно неколку минути	4 (8)
Тешко дише и нема воздух кога се облекува	1 (4)

Труење со лекови, хемикалии, гасови	
да	6 (12)
не	44 (88)
Пропратни болести	
да	36 (72)
не	14 (28)
Напнатост поради болеста	
да	6 (12)
не	44 (88)
Колку месеци отежнато дишење (mean ± SD)(min-max)	12.9 ± 6.4 (3 – 24)
Отежнато дишење	
повремено	10 (20)
замор	14 (28)

Во табеларно прикажана е дистрибуцијата на пациентите со саркоидоза во однос на промените дијагностицирани со ХРЦТ во горните и средни белодробни зони.

Ретикуларни сенки беа детектирани кај 44(88%) пациенти, слично дистрибуирани во горните средни и долни белодробни зони – 20(40%) и 24(48%), соодветно.

Во горните средни, како и во долните зони подеднакво често беа детектирани ретикуларни сенки во периферните субплеврални регии и во перибронховаскуларните регии – 10(20%) и 12(24%), соодветно.

Табела 4. ХРЦТ наод – дистрибуција на ретикуларни промени

Ретикуларни промени			
Горни и средни зони	20 (40%)	Периферни и субплеврални	10 (20%)
		Перибронховаскуларни	10 (20%)
Долни зони	24 (48%)	Периферни и субплеврални	12 (24%)
		Перибронховаскуларни	12 (24%)

Микронодуларните промени во белодробните крила детектирани со ХРЦТ беа почесто со големина од 1 до 3mm во споредба со микронодуларните промени поголеми од 3mm – 40 (80%) vs 24(48%).

Микронодуларните промени помеѓу 1 и 3mm во горните и средни зони беа локализирани перибронховаскуларно кај 8(16%) пациенти, перилимфатично перибронховаскуларно кај 14(28%) пациенти и субплеврално кај 10(20%) пациенти.

Микронодуларните промени помеѓу 1 и 3mm во долните зони беа локализирани перибронховаскуларно кај 4(8%) пациенти, перилимфатично перибронховаскуларно кај 2(4%) пациенти и кај исто толку пациенти субплеврално.

Локализацијата на микронодуларните промени поголеми од 3mm во горните и средни зони имаше идентична дистрибуција периферно субплеврално и перибронховаскуларно – 10(20%). Идентична периферна субплеврална и перибронховаскуларна локализација на микронодуларните промени поголеми од 3mm беше детектирана и во долните зони – 2(4%).

Табела 5. ХРЦТ наод – дистрибуција на микронодуларни промени

Микронодуларни промени (1-3 мм)				
Горни и средни зони	32 (64%)		Центри-лобуларни	0
			Перибронховаскуларни	8 (16%)
		перилимфатички	Перибронховаскуларни	14 (28%)
			Субплеврални	10 (20%)
Долни зони	8 (16%)		Центрилобуларни	0
			Перибронховаскуларни	4 (8%)
		перилимфатички	Перибронховаскуларни	2 (4%)
			Субплеврални	2 (4%)
Микронодуларни промени (>3 мм)				
Горни и средни зони	20 (40%)	Периферни и субплеврални		10 (20%)
		Перибронховаскуларни		10 (20%)
Долни зони	4 (8%)	Периферни и субплеврални		2 (4%)
		Перибронхо васкуларни		2 (4%)

Наод на ГГ(GG) опацицити имаа 22(44%) пациенти, кај 8(16%) во горните и средни белодробни зони, кај 14(28%) пациенти во долните белодробни зони. Овој тип на промени имаше доминантна централна локализација – 6(12%) и 12(24%) соодветно пациенти со ГГ опацицити во горните и средни зони, и во долните зони. Кај 4(8%) пациенти нивната локализација беше периферно субплеврално.

Маси и консолидации беа детектирани кај 18(36%) пациенти, во горните и средни зони кај 10(20%), и во долните зони кај 8(16%) пациенти.

Промените со маси и консолидации во горните и средни зони беа доминантно во централните регии – 8(16%), додека во долните зони локализацијата беше доминантно периферно субплеврално- 8(16%).

Хипоатенуација на ХРЦТ презентираа 21(48%) пациенти, кај 11(28%) пациенти во горните и средни зони, кај 10(20%) во долните зони.

Периферна и субплеврална локализација имаа 3(12%) и 8(16%) соодветно пациенти со хипоатенуација во горните средни и долните зони; локализација во централните регии имаа 8(16%) и 2(4%) соодветно пациенти со хипоатенуација во горните средни и долните зони.

Табела 6. ХРЦТ наод – дистрибуција на GG Опацицити

GG Опацицити			
Горни и средни зони	8 (16%)	Периферни и субплеврални	2 (4%)
		Централни	6 (12%)
Долни зони	14 (28%)	Периферни и субплеврални	2 (4%)
		Централни	12 (24%)
Маси и консолидации			
Горни и средни зони	10 (20)	Периферни и субплеврални	2 (4%)
		Централни	8 (16%)
Долни зони	8 (16%)	Периферни и субплеврални	8 (16%)
		Централни	0
Хипоатенуација			
Горни и средни зони	11 (28%)	Периферни и субплеврални	3 (12%)
		Централни	8 (16%)
Долни зони	10 (20%)	Периферни и субплеврални	8 (16%)
		Централни	2 (4%)

Билатерална лимфаденопатија со ХРЦТ беше дијагностицирана кај 34(68%) пациенти, лимфаденопатија десно паратрахеално кај 40(80%) пациенти, во останати нодални станици кај 36(72%) пациенти, и кај 10(20%) пациенти беа видени конгломерирани лимфоноди.

Калцифицирани лимфоноди беа презентирани кај 16(32%) пациенти: фокални крупни калцификати кај 12(24%) пациенти, пунктиформни кај 2(4%) пациенти, лушпести исто така кај 2(4%) пациенти.

Од дополнителните ХРЦТ карактеристики за саркоидоза беа присутни пнеумоцисти или були кај 12(24%) пациенти, тракциони бронхиектазии кај 14(28%), фиброза кај 16(32%) и саќесто белодробие кај 2(4%) пациенти.

Табела 7. ХРЦТ наод – дистрибуција на лимфаденопатија, калцифицирани лимфонодули и дополнителен наод

		n (%)
Лимфаденопатија	Билатерална хиларна	34 (68)
	Десно паратрахеално	40 (80)
	Останати нодални станици	36 (72)
	Конгломерирани лимфоноди	10 (20)
Калцифицирани лимфоноди	Фокални крупни калцификати	12 (24)
	Пунктиформни	2 (4)
	Лушпести	2 (4)
Присуство на дополнителен наод	Пнеумоцисти / Були	12 (24)
	Тракциони бронхиектазии	14 (28)
	Фиброза	16 (32)
	Honeycombing	2 (4)

Корелација на ХРЦТ карактеристики на саркоидозата со пушачкиот статус

Ретикуларни сенки на ХРЦТ беа почесто видени кај пушачите споредено со непушачите, со статистички сигнификантно потврдена разлика за нивната локализација периферно и субплеврално (за $p=0.0034$ и $p=0.0014$, соодветно во горните и средни белодробни зони, и во долните белодробни зони). Ваков ХРЦТ наод беше застапен само кај пациентите пушачи, односно 33.33% пушачи имаа ретикуларни промени локализирани периферно и субплеврално во горните и средни белодробни зони, 40% пушачи имаа ретикуларни промени локализирани периферно и субплеврално во долните белодробни зони.

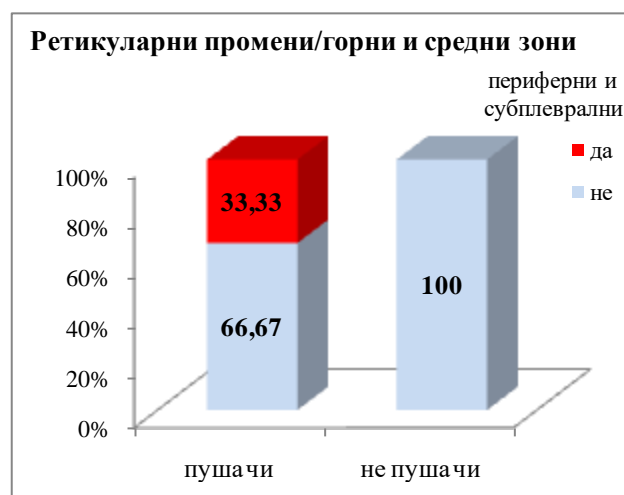
Пациентите пушачи имаа незначајно почесто перибронховаскуларно локализирани ретикуларни сенки во горните и средни белодробни зони (26.67% vs 10%, $p=0.28$) и во долните белодробни зони (26.67% vs 20%, $p=0.74$).

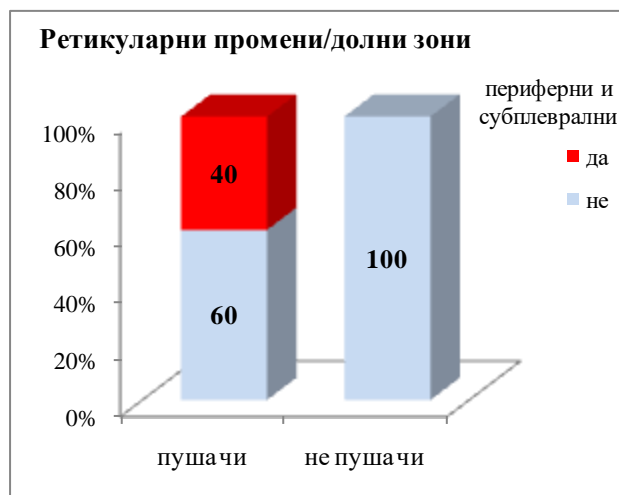
Табела 8. Дистрибуција на ретикуларни промени во зависност од пушачкиот статус

ХРЦТ наод		пушачи		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Ретикуларни промени					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	10 (33.33)	0	**p=0.0034
		не	20 (66.67)	20 (100)	
	Перибронхо васкуларни	да	8 (26.67)	2 (10)	p=0.28
		не	22 (73.33)	18 (90)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	12 (40)	0	**p=0.0014
		не	18 (60)	20 (100)	
	Перибронхо васкуларни	да	8 (26.67)	4 (20)	p=0.74
		не	22 (73.33)	16 (80)	

p(Fisher's exact test)

**sig $p<0.01$





Микронодуларни сенки со големина од 1 до 3mm локализирани перибронховаскуларно во горните и средни зони беа сигнификантно поредок ХРЦТ наод кај пушачите споредено со непушачите (6.67% vs 30%, $p=0.047$).

Перилимфатични микронодуларни сенки со големина од 1 до 3mm несигнификантно почесто беа дијагностицирани кај пушачите, во перибронховаскуларните регии на горните и средни зони (33.33% vs 20%, $p=0.353$), во субплевралните регии на горните и средни зони (26.67% vs 10%, $p=0.28$), во перибронховаскуларните регии на долните зони (6.67% vs 0%, $p=0.51$), и во субплевралните регии на долните зони (6.67% vs 0%, $p=0.51$).

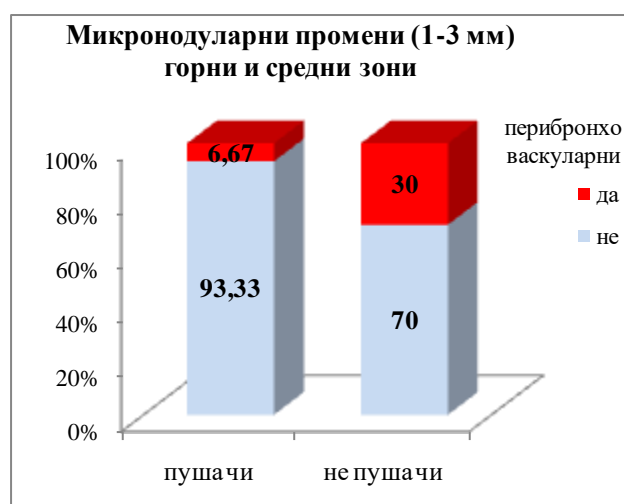
Табела 9. Дистрибуција на микронодуларни промени од 1-3 мм во зависност од пушачкиот статус

ХРЦТ наод		пушачи		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Микронодуларни промени (1-3 мм)					
Горни и средни зони	Центрилобуларни	да	0	0	
		не	30 (100)	20 (100)	
	Перибронхо васкуларни	да	2 (6.67)	6 (30)	*p=0.047
		не	28 (93.33)	14 (70)	
Долни зони	Центрилобуларни	да	0	0	
		не	30 (100)	20 (100)	

	Перибронхо васкуларни	да	2 (6.67)	2 (10)	p=1.0
		не	28 (93.33)	18 (90)	
Микронодуларни промени (1-3 мм) перилимфатички					
Горни и средни зони	Перибронхо васкуларни	да	10 (33.33)	4 (20)	p=0.35
		не	20 (66.67)	16 (80)	
	Субплеврални	да	8 (26.67)	2 (10)	p=0.28
		не	22 (73.33)	18 (90)	
Долни зони	Перибронхо васкуларни	да	2 (6.67)	0	p=0.51
		не	28 (93.33)	20 (100)	
	Субплеврални	да	2 (6.67)	0	p=0.51
		не	28 (93.33)	20 (100)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05



ХРЦТ наод на микронодуларни промени поголеми од 3 mm во горните и средни белодробни зони беше сигнификантно асоциран со пушачкиот статус на пациентите ($p < 0.05$). Кај непушачите значајно поретко беа видени на ХРЦТ микронодуларни промени поголеми од 3 mm периферно и субплеврално (6.67% vs 40%, $p = 0.0088$), додека перибронховаскуларна локализација на овие промени во горните и средни белодробни зоно беше видена само кај 50% пациенти од групата непушачи ($p = 0.00002$).

Микронодуларни промени поголеми од 3 mm во долните зони на белите дробови беа регистрирани само кај непушачите (10%), но, не беше потврдена статистичка

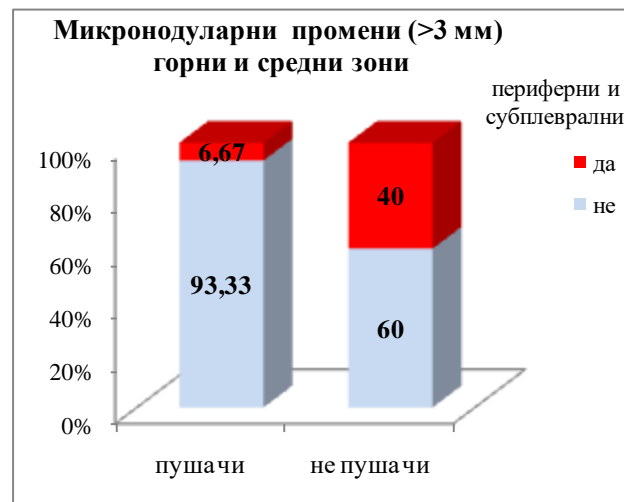
сигнификантна разлика меѓу пушачите и непушачите во однос на зачестеност на наод на микронодуларни сенки поголеми од 3 мм во долните белодробни зони ($p=0.155$).

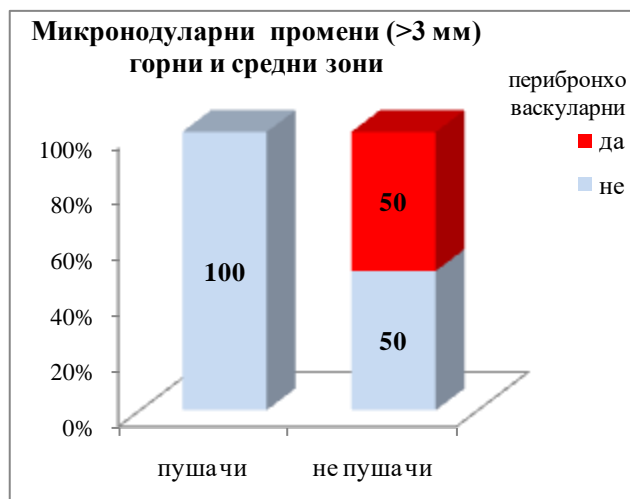
Табела 10. Дистрибуција на микронодуларни промени поголеми од 3 мм во зависност од пушачкиот статус

ХРЦТ наод		пушачи		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Микронодуларни промени (>3 мм)					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	2 (6.67)	8 (40)	**p=0.0088
		не	28 (93.33)	12 (60)	
	Перибронхо васкуларни	да	0	10 (50)	***p=0.00002
		не	30 (100)	10 (50)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	0	2 (10)	p=0.155
		не	30 (100)	18 (90)	
	Перибронхо васкуларни	да	0	2 (10)	p=0.155
		не	30 (100)	18 (90)	

p (Fisher's exact test)

sig p<0.01, *sig p<0.0001





ГГ опацицитети во периферните и субплеврани регии од белите дробови беа детектирани само кај пациентите пушачи (6.67%), кај 20% пушачи во централните регии на горните и средни зони, кај 33.33% пушачи и 10% непушачи во централните регии на долните зони, без статистичка сигнификантна разлика во сите локализации ($p > 0.05$).

Маси и консолидации централно локализирани во горните и средни белодробни зони беа забележани само кај пушачите (26.67%), со сигнификантна разлика за $p = 0.015$.

Пушачите и непушачите не се разликуваа сигнификантно во однос на ХРЦТ наодот на промени од типот на хипоатенуација ($p > 0.05$). Пушачите незначајно почесто имаа вакви промени во горните и средни белодробни зони (13.33% vs 10%) во периферните и субплеврални регии, (20% vs 10%) во централните регии.

Табела 11. Дистрибуција на ГГ опацицитети, маси и консолидации, и хипоатенуација во зависност од пушачкиот статус

ХРЦТ наод		пушачи		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
GG Опацицитети					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	2 (6.67)	0	p=0.51
		не	28 (93.33)	20 (100)	
	Централни	да	6 (20)	0	p=0.07
		не	24 (80)	20 (100)	
Долни зони		да	2 (6.67)	0	p=0.51

	Периферни и субплеврални	не	28 (93.33)	20 (100)	p=0.09
	Централни	да	10 (33.33)	2 (10)	
		не	20 (66.67)	18 (90)	
Маси и консолидации					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	0	2 (10)	p=0.155
		не	30 (100)	18 (90)	
	Централни	да	8 (26.67)	0	*p=0.015
		не	22 (73.33)	20 (100)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	4 (13.33)	4 (20)	p=0.7
		не	26 (86.67)	16 (80)	
	Централни	да	0	0	
		не	30 (100)	20 (100)	
Хипоатенуација					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	4 (13.33)	2 (10)	p=1.0
		не	26 (86.67)	18 (90)	
	Централни	да	6 (20)	2 (10)	p=0.45
		не	24 (80)	18 (90)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	4 (13.33)	4 (20)	p=0.7
		не	26 (86.67)	16 (80)	
	Централни	да	0	2 (10)	p=0.155
		не	30 (100)	18 (90)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05



Согласно добиените резултати, лимфоденопатијата не се презентираше како сигнификантно различен ХРЦТ наод кај пушачите и непушачите ($p > 0.05$). Доминантно во двете групи беше застапена билатерална хиларна лимфаденопатија (66.67% пушачи и 70% непушачи) и лимфаденопатија десно паратрахеално (73.33% пушачи и 90% непушачи).

Фокални крупни калцификати беа сигнификантно поретко детектирани кај пушачите (6.67% vs 50%, $p = 0.0007$).

Пушачите имаа сигнификантно почест наод на ХРЦТ на тракциони бронхиектазии (40% vs 10%, $p = 0.026$) и на фиброза (46.67% vs 10%, $p = 0.012$).

Наод на саќесто белодробие имаа само 6.67% пациенти пушачи, но без статистичка потврдена поврзаност со оваа група пациенти ($p = 0.51$).

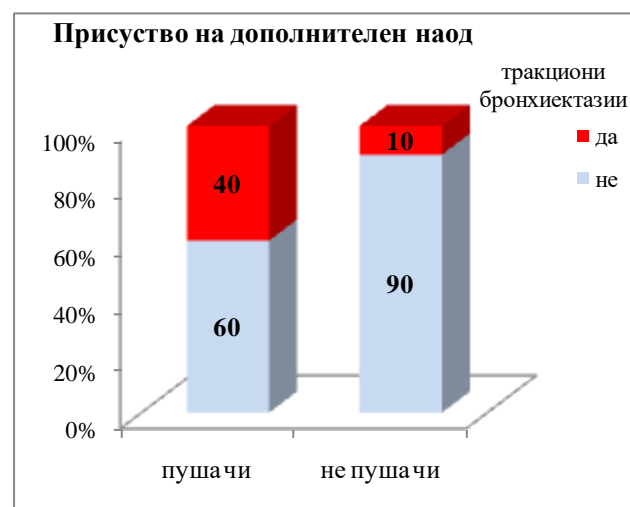
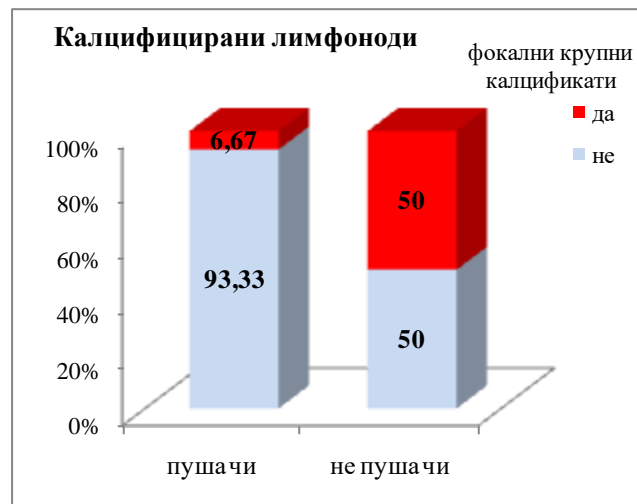
Табела 12. Дистрибуција на лимфаденопатија, калцифицирани лимфоноди и дополнителен наод во зависност од пушачкиот статус

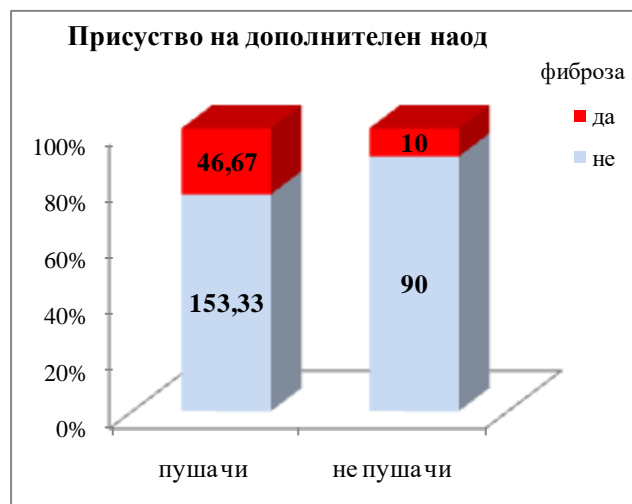
варијабла			пушачи		p-level
			да n (%)	не n (%)	
Лимфаденопатија	Билатерална хиларна	да	20 (66.67)	14 (70)	p=1.0
		не	10 (33.33)	6 (30)	
	Десно паратрахеално	да	22 (73.33)	18 (90)	p=0.28
		не	8 (26.67)	2 (10)	
	Останати нодални станици	да	20 (66.67)	16 (80)	p=0.35
		не	10 (33.33)	4 (20)	
Конгломерирани лимфоноди	да	4 (13.33)	6 (30)	p=0.17	
	не	26 (86.67)	14 (70)		
Калцифицирани лимфоноди	Фокални крупни калцификати	да	2 (6.67)	10 (50)	***p=0.000 7
		не	28 (93.33)	10 (50)	
	Пунктиформни	да	0	2 (10)	p=0.155
		не	30 (100)	18 (90)	
	Лушпести	да	2 (6.67)	0	p=0.51
		не	28 (93.33)	20 (100)	
		да	8 (26.67)	4 (20)	p=0.74

Присуство на дополнителен наод	Пнеумоцисти / Були	не	22 (73.33)	16 (80)	
	Тракциони бронхиектазии	да	12 (40)	2 (10)	*p=0.026
		не	18 (60)	18 (90)	
	Фиброза	да	14 (46.67)	2 (10)	*p=0.012
		не	16 (53.33)	18 (90)	
	Honeycombing	да	2 (6.67)	0	p=0.51
		не	28 (93.33)	20 (100)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05, ***sig p<0.0001





Корелација на ХРЦТ карактеристики на саркоидозата со кашлицата

ХРЦТ наодот на ретикуларни сенки не беше сигнификантно асоциран со кашлица ($p > 0.05$).

Пациентите со кашлица несигнификантно поретко од пациентите без кашлица имаа наод на ретикуларни сенки во горните и средни зони, и во долните зони периферно субплеврално (15% vs 40%, $p = 0.097$) и (20% vs 40%, $p = 0.225$), соодветно, како и во долните зони периферно васкуларно (20% vs 40%, $p = 0.225$).

Табела 13. Дистрибуција на ретикуларни промени кај пациенти со/без кашлица

		кашлица		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Ретикуларни					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	6 (15)	4 (40)	p=0.097
		не	34 (85)	6 (60)	
	Перибронхо васкуларни	да	8 (20)	2 (20)	p=1.0
		не	32 (80)	8 (80)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	8 (20)	4 (40)	p=0.225
		не	32 (80)	6 (60)	
	Перибронхо васкуларни	да	8 (20)	4 (40)	p=0.225
		не	32 (80)	6 (60)	

p (Fisher's exact test)

Пациентите со кашлица сигнификантно поретко од пациентите без кашлица имаа наод на микронодуларни промени со големина од 1 до 3 мм локализирани перибронховаскуларно во горните и средни зони (10% vs 40%, $p=0.041$).

Застапеноста на микронодуларни промени со големина 1 до 3 мм во долните зони перибронховаскуларно беше исто така поретка кај пациентите без кашлица, но без статистичка сигнификантна разлика (5% vs 20%, $p=0.17$).

Во горните и средни зони перибронховаскуларно, сигнификантно поретко беа видени перилимфатични микронодуларни промени со големина 1 до 3 мм кај пациентите со кашлица (35% vs 100%, $p=0.044$). Вакви промени во субплевралните регии на долните зони, во перибронховаскуларните регии на горните и средни зони, и во субплевралните регии на долните зони беа видени само кај пациентите со кашлица, но статистичка сигнификантна разлика не беше докажана меѓу групите со и без кашлица (25%, 5% и 5%, соодветно).

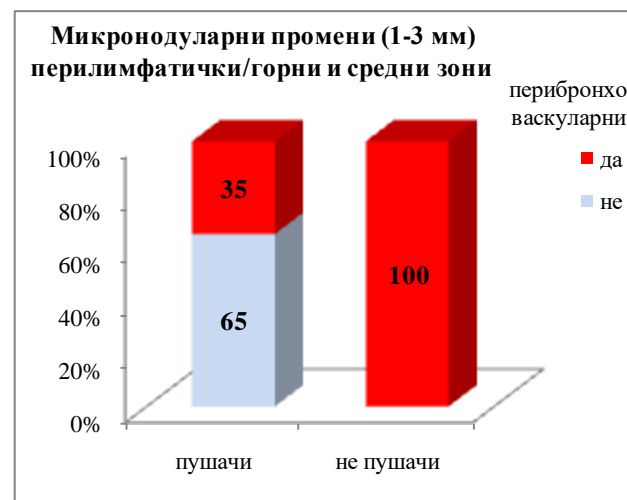
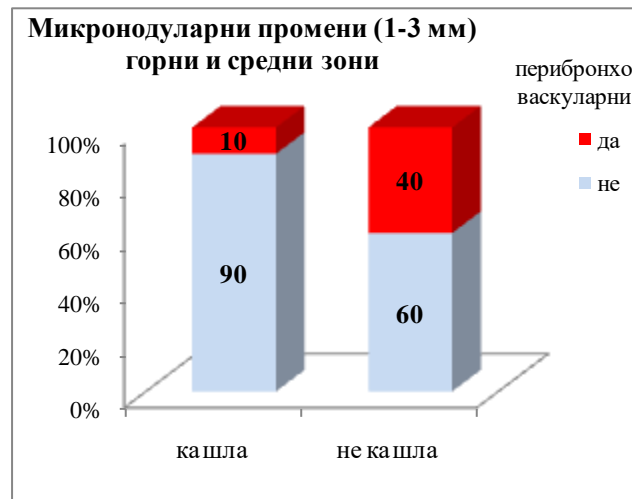
Табела 14. Дистрибуција на микронодуларни промени од 1-3 мм кај пациенти со/без кашлица

		кашлица		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Микронодуларни промени (1-3 мм)					
Горни и средни зони	Центрилобуларни	да	0	0	*p=0.041
		не	40 (100)	10 (100)	
	Перибронхо васкуларни	да	4 (10)	4 (40)	
		не	36 (90)	6 (60)	
Долни зони	Центрилобуларни	да	0	0	p=0.17
		не	40	10	
	Перибронхо васкуларни	да	2 (5)	2 (20)	
		не	38 (95)	8 (80)	
Микронодуларни промени (1-3 мм) перилимфатички					
Горни и средни зони	Перибронхо васкуларни	да	14 (35)	10 (100)	*p=0.044
		не	26 (65)	0	
	Субплеврални	да	10 (25)	0	p=0.18
		не	30 (75)	10 (100)	

Долни зони	Перибронхо васкуларни	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	
	Субплеврални	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05



Во групите со и без кашлица идентична беше застапеноста на пациенти со наод на микронодуларни промени поголеми од 3мм во горните и средни белодробни зони (20%).

Во долните зони, периферна локализација на микронодуларни сенки поголеми од 3мм беа детектирани кај 20% пациенти без кашлица, додека перибронховаскуларна

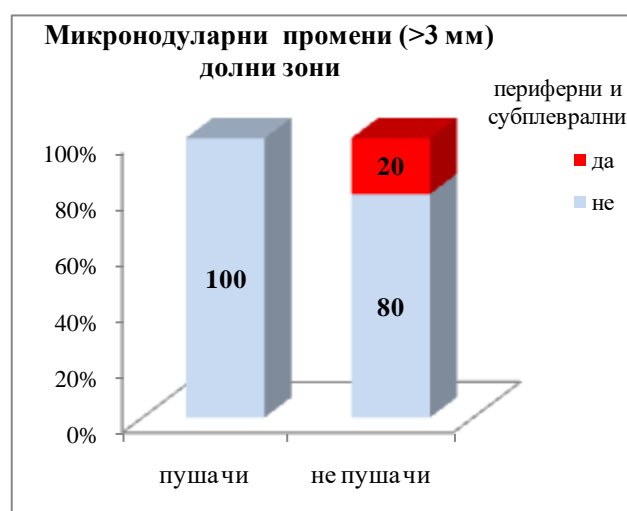
локализација кај 5% пациенти со кашлица. За локализацијата на овие промени во периферните и субплеврални регии беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со и без кашлица ($p=0.037$).

Табела 15. Дистрибуција на микронодуларни промени поголеми од 1-3 мм кај пациенти со/без кашлица

		кашлица		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
Микронодуларни промени (>3 мм)					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	8 (20)	2 (20)	p=1.0
		не	32 (80)	8 (80)	
	Перибронхо васкуларни	да	8 (20)	2 (20)	p=1.0
		не	32 (80)	8 (80)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	0	2 (20)	*0.037
		не	40 (100)	8 (80)	
	Перибронхо васкуларни	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	

p (Fisher's exact test)

*sig $p<0.05$



Локализација на опацицити видени на ХРЦТ во централните регии на горните и средни белодробни зони беше сигнификантно поретка кај пациентите со кашлица (5% vs 40%, $p=0.011$). Останатите локализации на опацицити не се разликуваа сигнификантно кај

пациентите со и без кашлица ($p > 0.055$): периферно и субплеврално во горните и средни зони, и во долните зони кај 5% пациенти со кашлица, централно во долните зони кај 25% пациенти со кашлица и 20% пациенти без кашлица.

Маси и консолидации во горните и средни зони со периферна и субплеврална локализација беа дијагностицирани кај 20% пациенти без кашлица, со статистичка сигнификантност меѓу двете групи од $p = 0.037$. Кај 15% пациенти со кашлица и 20% без кашлица надот на ХРЦТ презентира маси и консолидации во горните и средни зони централно, и во долните зони периферно и субплеврално, без статистичка сигнификантна разлика ($p = 0.65$).

Промени од типот на хипоатенуација беа забележани во горните и средни зони само кај пациентите со кашлица, во периферните и субплеврални регии кај 15%, во централните регии кај 20%. За двете локализации статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p > 0.05$).

За $p = 0.041$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со и без кашлица во однос на зачестеноста на наод на хипоатенуација во долните зони периферно и субплеврално; вакви промени без забележани значајно поретко кај пациентите со кашлица (10% vs 40%).

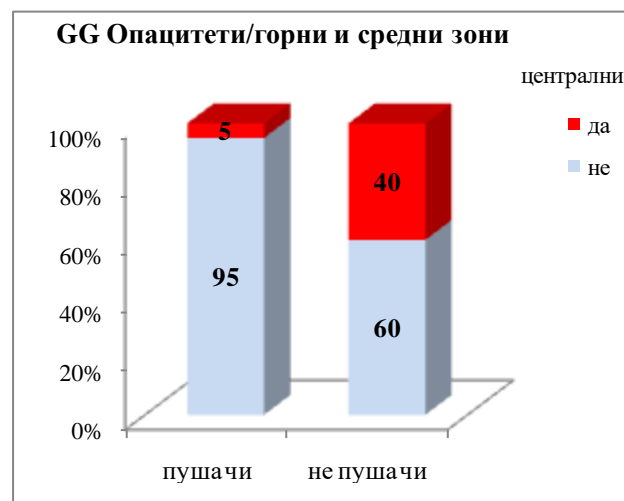
Табела 16. Дистрибуција на ГГ опацигети, маси и консолидации, и хипоатенуација кај пациенти со/без кашлица

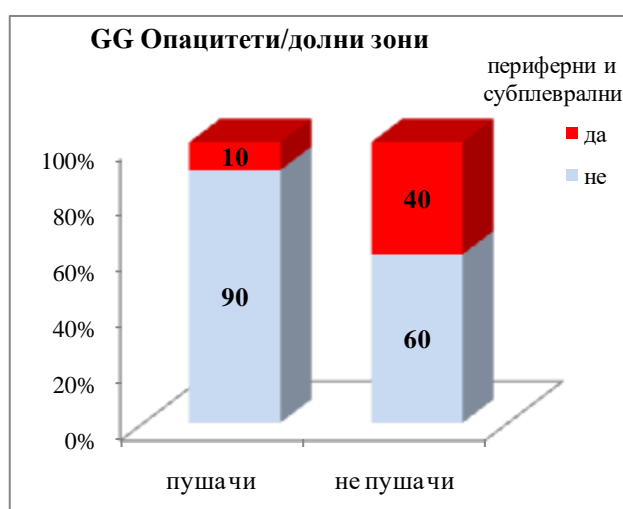
		кашлица		p-level	
		да n (%)	не n (%)		
GG Опацигети					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	
	Централни	да	2 (5)	4 (40)	*p=0.011
		не	38 (95)	6 (60)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	
	Централни	да	10 (25)	2 (20)	p=1.0
		не	30 (75)	8 (80)	
Маси и консолидации					

Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	0	2 (20)	*p=0.037
		не	40 (100)	8 (80)	
	Централни	да	6 (15)	2 (20)	p=0.65
		не	34 (85)	8 (80)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	6 (15)	2 (20)	p=0.65
		не	34 (85)	8 (80)	
	Централни	да	0	0	
		не	40 (100)	10 (100)	
Хипоатенуација					
Горни и средни зони	Периферни и субплеврални	да	6 (15)	0	p=0.33
		не	34 (85)	10 (100)	
	Централни	да	8 (20)	0	p=0.18
		не	32 (80)	10 (100)	
Долни зони	Периферни и субплеврални	да	4 (10)	4 (40)	*p=0.041
		не	36 (90)	6 (60)	
	Централни	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05





Наодот на лимфаденопатија не беше сигнификантно различен ХРЦТ знак кај пациентите со и без кашлица. И во двете групи почесто беше детектирана билатерална хиларна лимфаденопатија (65% и 80%, соодветно пациенти со и без кашлица) и лимфаденопатија десно паратрахеално (80% пациенти во двете групи), а поретко беа видени конгломерирани лимфонодули (20% пациенти во двете групи).

Калцифицирани нодули беа детектирани само кај пациентите со кашлица: крупни фокални калцификати кај 30%, пунктиформни кај 5% и лушпести кај 5%.

Пнеумоцисти без забележани несигнификантно поретко кај пациентите со кашлица (20% vs 40%, $p=0.225$), тракциони бронхиектазии несигнификантно поретко кај пациентите со кашлица (25% vs 40%, $p=0.47$), фиброза несигнификантно поретко кај пациентите со кашлица (30% vs 40%, $p=0.71$), додека саќесто белодробие имаа несигнификантно почесто пациентите со кашлица (несигнификантно поретко кај пациентите со кашлица (5% vs 0%, $p=1.0$).

Табела 17. Дистрибуција на лимфоденопатија, калцифицирани лимфоноди, дополнителен наод кај пациенти со/без кашлица

варијабла			кашлица		p-level
			да n (%)	не n (%)	
Лимфаденопатија	Билатерална хиларна	да	26 (65)	8 (80)	p=0.47
		не	14 (35)	2 (20)	
	Десно паратрахеално	да	32 (80)	8 (80)	p=1.0
		не	8 (20)	2 (20)	
	Останати нодални станици	да	28 (70)	8 (80)	p=0.7
		не	12 (30)	2 (20)	
Конгломерирани лимфоноди	да	8 (20)	2 (20)	p=1.0	
	не	32 (80)	8 (80)		
Калцифицирани лимфоноди	Фокални крупни калцификати	да	12 (30)	0	p=0.09
		не	28 (70)	10 (100)	
	Пунктиформни	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	
	Лушпести	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	
Присуство на дополнителен наод	Пнеумоцисти / Були	да	8 (20)	4 (40)	p=0.225
		не	32 (80)	6 (60)	
	Тракционо бронхиектазии	да	10 (25)	4 (40)	p=0.47
		не	30 (75)	6 (60)	
	Фиброза	да	12 (30)	4 (40)	p=0.71
		не	28 (70)	6 (60)	
	Honeycombing	да	2 (5)	0	p=1.0
		не	38 (95)	10 (100)	

Корелација на ХРЦТ карактеристики на саркоидозата со стадиумот на болест

Стадиумот на болеста несигнификантно корелираше со полот и возраста на пациентите ($p=1.0$ и $p=0.55$), сигнификантно корелираше со местото на живеење ($p=0.023$). Сите пациенти со стадиум 3 и 4 беа од град.

Актуелните пушачи немаа сигнификантно различна застапеност во 4-те стадиуми (16.67% и 22.22%, пациенти соодветно во стадиум 2 и 4, $p=0.81$) додека статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу стадиумите на болест во однос на застапеноста на бивши пушачи ($p=0.014$), исе должи на значајно почеста застапеност на бивши пушачи со стадиум 3 наспроти стадиум 2 (100% vs 25%, $p=0.01$).

Стадиумот на болеста имаше сигнификантно влијание на хоспитализацијата на пациентите ($p<0.0001$). Во меѓугрупните споредби како сигнификантни се потврдија разликите меѓу групите 1 и 4 (9.09% vs 75%, $p=0.014$), и групите 2 и 4 (50% vs 75%, $p=0.0001$).

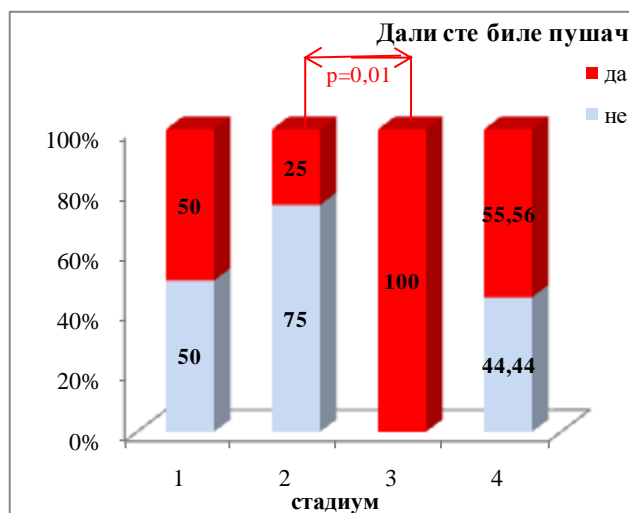
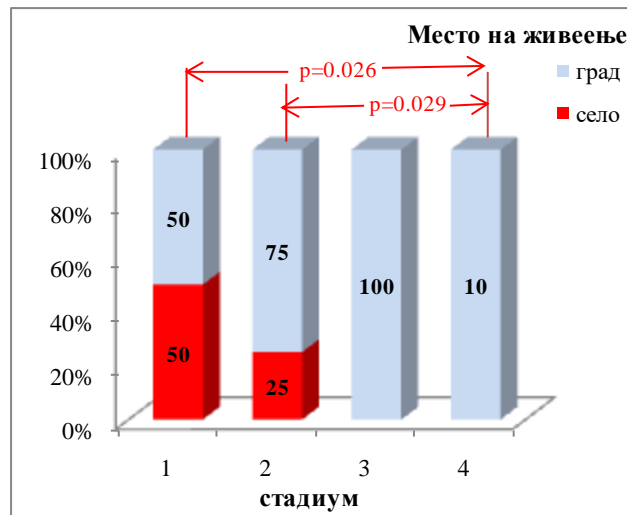
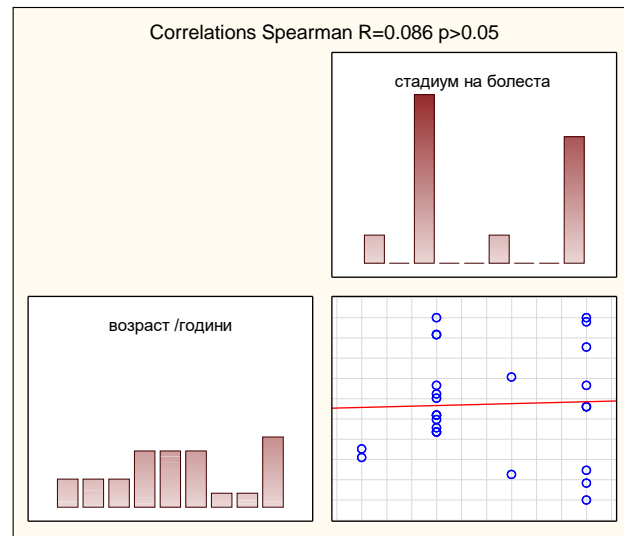
Само 2 од 4 пациенти со стадиум 3 (50%) имаа позитивна анамнеза за фамилијарна белодробна болест.

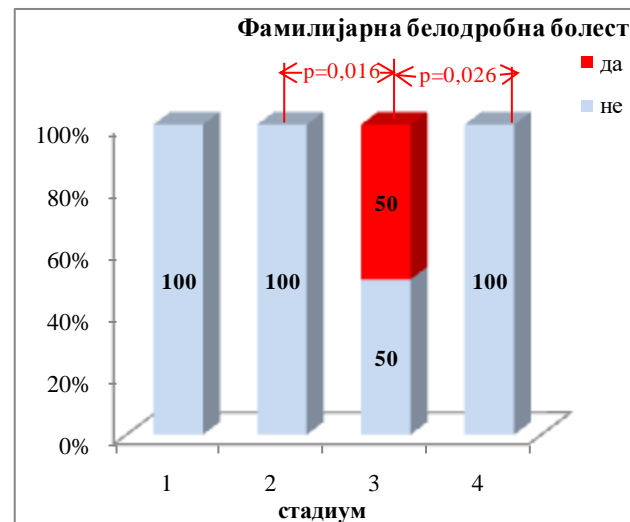
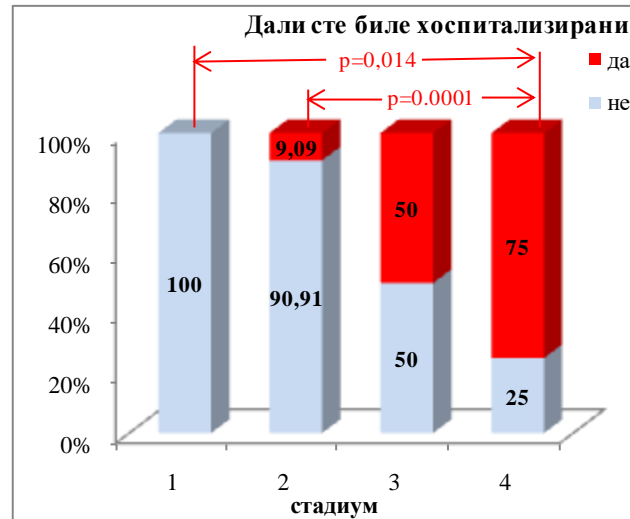
Табела 18. Полова дистрибуција, место на живеење, пушачки статус, хоспитализации и генетска предиспозиција во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла		Стадиум				p-level
		1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)	
Пол	женски	4(100)	22(91.67)	4(100)	16(88.89)	p=1.0
	машки	0	2(8.33)	0	2(11.11)	
Место на живеење	град	2(50)	18(75)	4(100)	18(100)	*p=0.023 1 vs 4 p=0.026 2 vs 4 p=0.029
	село	2(50)	6(25)	0	0	
Дали сте пушач	да	0	4(16.67)	0	4(22.22)	p=0.81
	не	4(100)	20(83.33)	4(100)	14(77.78)	
Дали сте биле пушач	да	2(50)	6(25)	4(100)	10(55.56)	*p=0.014 2 vs 3 p=0.01
	не	2(50)	18(75)	0	8(44.44)	
Дали сте биле хоспитализирани	да	0	2(9.09)	2(50)	12(75)	***p=0.000 1 vs 4 p=0.014 2 vs 4 p=0.0001
	не	4(100)	20(90.91)	2(50)	4(25)	
Фамилијарна белодробна болест	да	0	0	2(50)	0	**p=0.01 2 vs 3 p=0.016 3 vs 4 p=0.026
	не	4(100)	24(100)	2(50)	18(100)	

p (Fisher's exact test)

*sig $p<0.05$, **sig $p<0.01$, ***sig $p<0.0001$





Стадиумот на болеста не беше сигнификантно поврзано со кашлицата и интензитетот на кашлање ($p=0.71$); кашлица имаа сите пациенти со стадиум 1 и 3, 75% пациенти со стадиум 2 и 77.78% со стадиум 4.

Во однос на дистрибуцијата на пациенти со различен стадиум и интензитет на кашлица, блага кашлица имаа пациентите од сите стадиуми, најчесто со стадиум 1 (100%), додека тешка кашлица имаа само пациентите со стадиум 4 (28.57%). Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со блага, умерена и тешка кашлица во зависност од стадиумот на болеста ($p=0.06$).

Отежнато дишење имаа 50% пациенти со стадиум 1, 58.33% пациенти со стадиум 2, и сите пациенти со стадиум 3 и 4. Како статистичка сигнификантна се потврди разликата во зачестеност на диспнеја меѓу пациентите со стадиум 1 и 4 ($p=0.026$).

Резултатите од MRC скалата беа сигнификантно различни меѓу пациентите со различен стадиум на болеста ($p<0.0001$). Сите пациенти со стадиум 1 имаа MRC скор

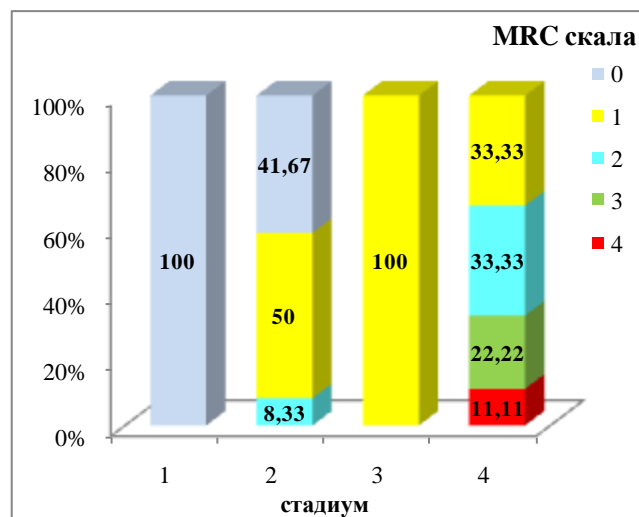
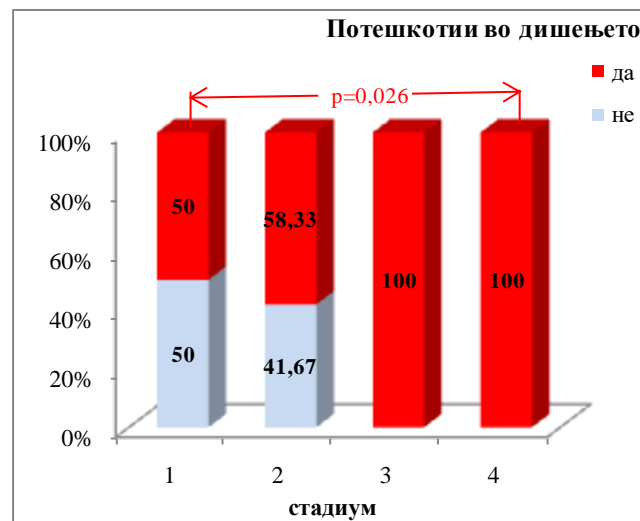
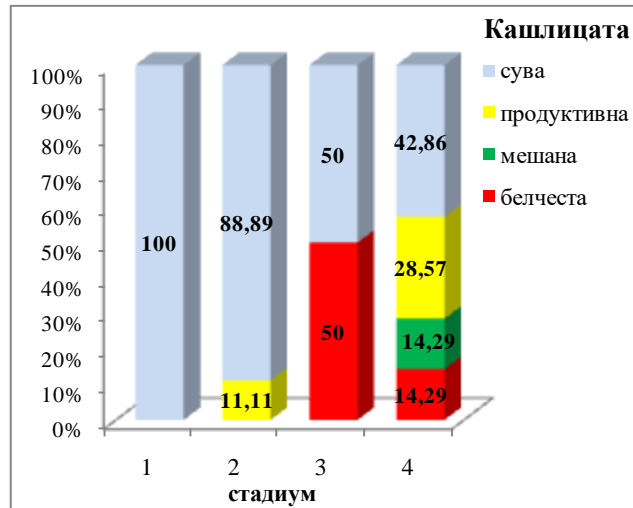
0 (имаат диспнеја само кај напорни вежби), пациентите со стадиум 2 најчесто имаа MRC скор 1 (50%), односно диспнеја се јавува само при брзо одење на рамно или на блага угорнина, ваков скор имаа сите пациенти со стадиум 3, пациентите од групата со стадиум 4 почесто имаа скор 1 и 2 (33.33%), односно диспнеја се јавува само при брзо одење на рамно или на блага угорнина и кога оди на рамно неколку минути.

Табела 19. Клинички карактеристики на пациентите во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла		Стадиум				p-level
		1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)	
Дали имате кашлица	да	4(100)	18(75)	4(100)	14(77.78)	p=0.71
	не	0	6(25)	0	4(22.22)	
Интензитет на кашлица	блага	4(100)	10(55.56)	2(50)	4(28.57)	p=0.06
	умерена	0	8(44.44)	2(50)	6(42.86)	
	тешка	0	0	0	4(28.57)	
Кашлицата е:	сува	4(100)	16(88.89)	2(50)	6(42.86)	*p=0.032
	продуктивна	0	2(11.11)	0	4(28.57)	
	мешана	0	0	0	2(14.29)	
	белчеста	0	0	2(50)	2(14.29)	
Потешкотии во дишењето	да	2(50)	14(58.33)	4(100)	18(100)	**p=0.003 1 vs 4 p=0.026
	не	2(50)	10(41.67)	0	0	
MRC скала	0	4(100)	10(41.67)	0	0	***p=0.000
	1	0	12(50)	4(100)	6(33.33)	
	2	0	2(8.33)	0	6(33.33)	
	3	0	0	0	4(22.22)	
	4	0	0	0	2(11.11)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05, **sig p<0.01, ***sig p<0.0001



Стадиумот н болеста имаше сигнификантно влијание на наодот на ретикуларни сенки во горните и средни зони ($p=0.023$); 8.33% пациенти со стадиум 2 и 44.44% пациенти со стадиум 4 имаа ваков ХРЦТ наод, со статистичка сигнификантна разлика од $p=0.01$.

Во долните зони ретикуларни сенки во периферните и субплеврални регии имаа 16.67% пациенти со стадиум 2 и 44.44% пациенти со стадиум 4. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на ваков наод меѓу 4-те стадиуми ($p=0.096$).

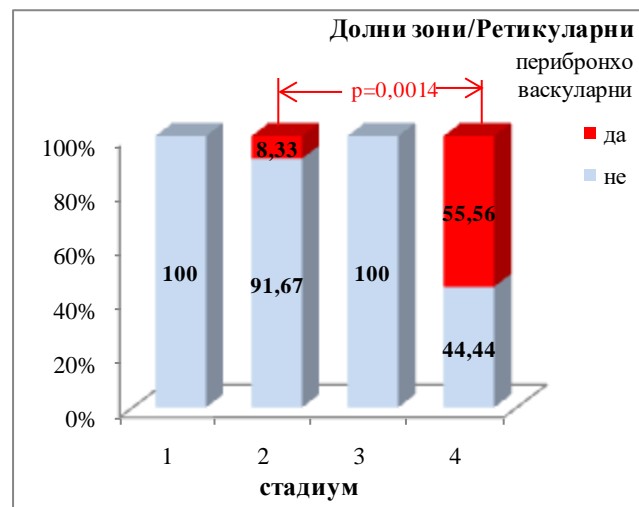
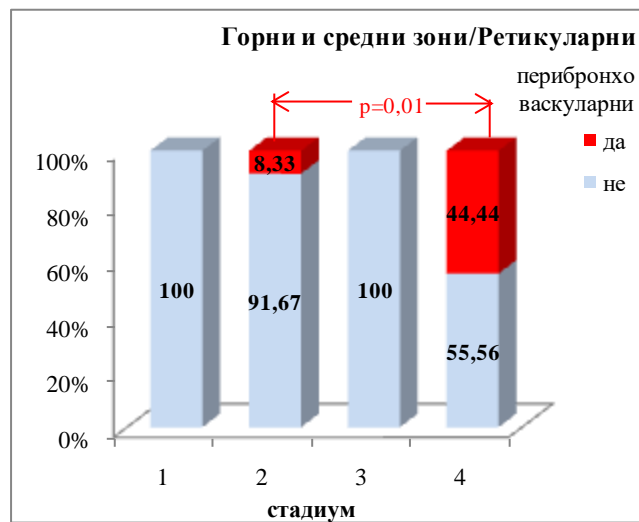
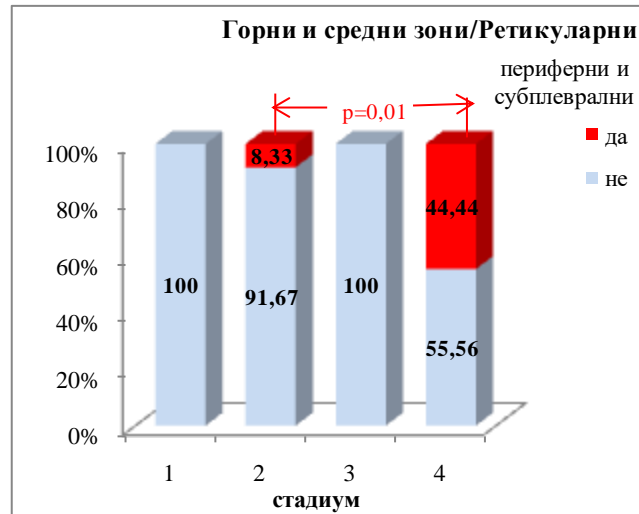
За $p=0.003$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со и без ретикуларни сенки перибронховаскуларно во долните зони. Вакви сенки беа забележани кај 8.33% пациенти со стадиум 2 и 55.56% пациенти со стадиум 4, со статистичка сигнификантна разлика, за $p=0.0014$.

Табела 20. Дистрибуција на ретикуларни промени во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла			Стадиум				p-level
			1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)	
Горни и средни зони							
Ретикуларни	Периферни и субплеврални	да	0	2 (8.33)	0	8(44.44)	*p=0.023 2 vs 4 p=0.01
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	10(55.56)	
	Перибронхо васкуларни	да	0	2 (8.33)	0	8(44.44)	*p=0.023 2 vs 4 p=0.01
		не	4 (100)	22(91.67)	4(100)	10(55.56)	
Долни зони							
Ретикуларни	Периферни и субплеврални	да	0	4(16.67)	0	8(44.44)	p=0.096
		не	4(100)	20(83.33)	4(100)	10(55.56)	
	Перибронхо васкуларни	да	0	2 (8.33)	0	10(55.56)	**p=0.003 2 vs 4 p=0.0014
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	8(44.44)	

p (Fisher's exact test)

*sig $p<0.05$, **sig $p<0.01$, ***sig $p<0.0001$



Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на микронодуларни сенки со големина 1 до 3мм и поголеми од 3мм во горните и средни зони на белите дробови, а во зависност од стадиумот на болеста ($p>0.05$). Микронодуларни сенки од 1 до 3мм перибронховаскуларно најчесто беа видени кај пациентите со стадиум 2 (25%), микронодуларни перилимфатични промени од 1 до 3мм во перибронховаскуларните регии најчесто беа видени кај пациентите со стадиум 4(33.33%), микронодуларни перилимфатични промени од 1 до 3мм во субплевралните регии најчесто беа детектирани кај пациентите со стадиум 3 (50%), кај овие пациенти најчесто беа забележани микронодуларни сенки поголеми од 3мм во периферните и субплеврални регии (50%), додека микронодуларни сенки поголеми од 3мм во перибронховаскуларните регии најчесто беа видени кај пациенти со стадиум 2 (33.33%).

Во долните белодробни зони кај 50% пациенти со стадиум 3 и 11.11% пациенти со стадиум 4 беа детектирани микронодуларни сенки од 1 до 3мм во перибронховаскуларните регии. За овој ХРЦТ наод беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста во зависност од стадиумот на болеста ($p=0.018$).

Останатите локализации на микронодуларните сенки во долните белодробни зони не се разликуваа сигнификантно во зависност од стадиумот на болеста ($p>0.05$). Кај 8.33% пациенти со стадиум 2 беа забележани микронодуларни перилимфатични промени од 1 до 3мм во перибронховаскуларните и субплеврални регии, и кај 8.33% пациенти од групата со овој стадиум микронодуларни промени поголеми од 3мм во перибронховаскуларните регии.

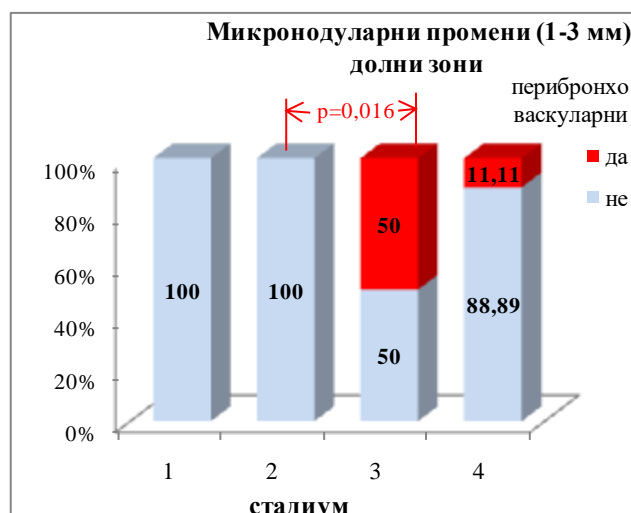
Табела 21. Дистрибуција на микронодуларни промени во зависност од стадиумот на саркоидозата

Микронодуларни промени		Стадиум				p-level	
		1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)		
Горни и средни зони							
Микронодуларни промени (1-3 мм)	Центри лобуларни	да	0	0	0	0	
		не	4(100)	24(100)	4(100)	18(100)	
		да	0	6(25)	0	2(11.11)	p=0.46

	Перибронхо васкуларни	не	4 (100)	18(75)	4(100)	16(88.89)		
Микронодуларни промени (1-3 мм) перилимфатички	Перибронхо васкуларни	да	0	6(25)	2(50)	6(33.33)	p=0.45	
		не	4 (100)	18(75)	2(50)	12(66.67)		
	Субплеврални	да	0	4(16.67)	2(50)	4(22.22)	p=0.33	
		не	4 (100)	20(83.33)	2(50)	14(77.78)		
Микронодуларни промени (>3 мм)	Периферни и субплеврални	да	0	6(25)	2(50)	2(11.11)	p=0.21	
		не	4 (100)	18(75)	2(50)	16(88.89)		
	Перибронхо васкуларни	да	0	8(33.33)	0	2(11.11)	p=0.18	
		не	4 (100)	16(66.67)	4(100)	16(88.89)		
Долни зони								
Микронодуларни промени (1-3 мм)	Центри лобуларни	да	0	0	0	0		
		не	4(100)	24(100)	4(100)	18(100)		
	Перибронхо васкуларни	да	0	0	2(50)	2(11.11)		*p=0.01 8 2 vs 3 p=0.016
		не	4(100)	24(100)	2(50)	16(88.89)		
Микронодуларни промени (1-3 мм) перилимфатички	Перибронхо васкуларни	да	0	2 (8.33)	0	0	p=0.65	
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	18(100)		
	Субплеврални	да	0	2 (8.33)	0	0	p=0.65	
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	18(100)		
Микронодуларни промени (>3 мм)	Периферни и субплеврални	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.65	
		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(88.89)		
	Перибронхо васкуларни	да	0	2 (8.33)	0	0	p=0.65	
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	18(100)		

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05



На ХРЦТ само кај пациентите со стадиум 4 беа видени опацицити, кај 11.11% со периферно субплеврална локализација и централна локализација во горните и средни зони, и кај 11.11% пациенти со периферно субплеврална локализација во долните зони. Поголема застапеност беше детектирана за наодот на опацицити во централните регии на долните зони (44.44%).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на наодот на опацицити во зависност од стадиумот на болеста ($p > 0.05$).

Табела 22. Дистрибуција на ГГ опацицити во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла		Стадиум				p-level	
		1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)		
Горни и средни зони							
GG Опацицити	Периферни и субплеврални	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.42
		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(88.89)	
	Централни	да	0	4(16.67)	0	2(11.11)	p=0.9
		не	4 (100)	20(83.3 3)	4(100)	16(88.89)	
Долни зони							
GG Опацицити	Периферни и субплеврални	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.42
		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(88.89)	

	Централни	да	0	4(16.67)	0	8(44.44)	p=0.096
		не	4(100)	20(83.33)	4(100)	10(55.56)	

Стадиумот на болеста немаше сигнификантно влијание на зачестеноста на наод на маси и консолидации ($p > 0.05$). Ваков наод беше детектиран кај 11.11% пациенти од групата со стадиум 4 со маси и консолидации во периферно субплевралните регии на горните и средни зони, 16.67% пациенти со стадиум 2 и 22.22% со стадиум 4 со наод на маси и консолидации во централните регии на горните и средни зони, 33.33% пациенти со маси и консолидации во периферно субплевралните регии на долните белодробни зони.

Табела 23. Дистрибуција на маси и консолидации во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла		Стадиум				p-level	
		1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)		
Горни и средни зони							
Маси и консолидации	Периферни и субплеврални	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.42
		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(88.89)	
	Централни	да	0	4(16.67)	0	4(22.22)	p=0.81
		не	4(100)	20(83.33)	4(100)	14(77.78)	
Долни зони							
Маси и консолидации	Периферни и субплеврални	да	0	2(8.33)	0	6(33.33)	p=0.14
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	12(66.67)	
	Централни	да	0	0	0	0	
		не	4(100)	24(100)	4(100)	18(100)	

Промени од типот на хипоатенуација во горните и средни зони најчесто беа видени кај пациентите со стадиум 4, во периферно субплевралните регии кај 22.2% пациенти, во централните регии кај 33.33% пациенти.

Во долните зони хипоатенуација на ХРЦТ имаа 8.33% и 33.33% пациенти соодветно со стадиум 2 и 4 во периферно субплевралните регии, и кај 11.11% пациенти во централните регии.

Согласно добиените резултати од статистичката анализа, пациентите со стадиум 1, 2, 3 и 4 не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестенооста на наод на хипоатенуација ($p > 0.05$).

Табела 24. Дистрибуција на хипоатенуација во зависност од стадиумот на саркоидозата

варијабла			Стадиум				p-level
			1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)	
Горни и средни зони							
Хипоатенуација	Периферни и субплеврални	да	0	2 (8.33)	0	4(22.22)	p=0.52
		не	4 (100)	22(91.67)	4(100)	14(77.78)	
	Централни	да	0	2 (8.33)	0	6(33.33)	p=0.14
		не	4 (100)	22(91.67)	4(100)	12(66.67)	
Долни зони							
Хипоатенуација	Периферни и субплеврални	да	0	2 (8.33)	0	6(33.33)	p=0.14
		не	4 (100)	22(91.67)	4(100)	12(66.67)	
	Централни	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.42

		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(8.89)	
--	--	----	--------	-------------	--------	----------	--

Зголемени лимфни јазли беа детектирани кај пациентите со стадиум 1, 2 и 4.

Помеѓу 4-те групи стадиуми на болест беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во однос на зачестеноста на наод на билатерална хиларна лимфаденопатија ($p=0.003$), лимфаденопатија десно паратрахеално ($p=0.001$) и останати нодални станици ($p<0.0001$), додека разликата во однос на зачестеноста на конгломерирани лимфонодули беше статистички несигнификантна ($p=0.21$).

Билатерална хиларна лимфаденопатија беше детектирана кај сите пациенти со стадиум 1, 83.33% со стадиум 2 и 55.56% со стадиум 4. Во меѓугрупните споредби статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу групите 1 и 3 ($p=0.019$) и меѓу групите 2 и 3 ($p=0.0034$).

Кај сите пациенти со стадиум 1, 91.67% со стадиум 2 и 77.78% пациенти со стадиум 4 беа видени зголемени лимфни јазли десно паратрахеално. Во меѓугрупните споредби статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу групите 1 и 3 ($p=0.019$), меѓу групите 2 и 3 ($p=0.007$) и меѓу групите 3 и 4 ($p=0.0096$).

Останати нодални станици беа видени кај сите пациенти со стадиум 1, 91.67% со стадиум 2 и 55.56% пациенти со стадиум 4. Во меѓугрупните споредби статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу групите 1 и 3 ($p=0.0014$), меѓу групите 2 и 3 ($p=0.007$) и меѓу групите 2 и 4 ($p=0.01$).

Пациентите со различен стадиум на болеста имаа несигнификантно различен наод на калцифицирани лимфонодули ($p>0.05$): фокални лимфонодули имаа 41.67% пациенти со стадиум 2 и 11.11% пациенти со стадиум 4, пунктиформни и лушпести лимфонодули имаа 8.33% пациенти со стадиум 2.

Пнеумоцисти и були беа детектирани кај 16.67% пациенти со стадиум 2 и 44.44% пациенти со стадиум 4, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.096$), тракциони бронхиектазии беа детектирани кај 77.78% пациенти со стадиум 4 ($p<0.0001$), фиброза имаа 88.89% пациенти со стадиум 4 ($p<0.0001$), саќесто белодробие беше детектирано кај 11.11% пациенти со стадиум 4 ($p=0.42$).

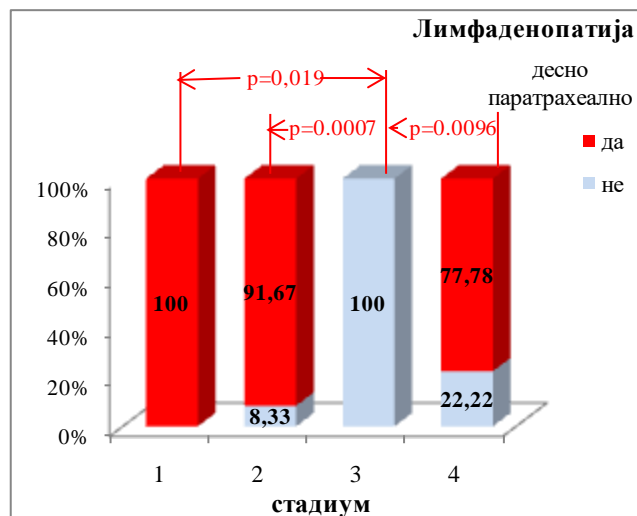
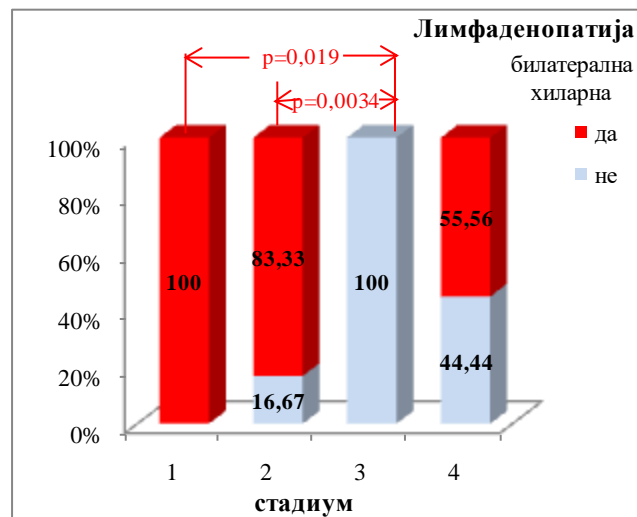
Табела 25. Дистрибуција на лимфоденопатија, калцифицирани лимфоноди, дополнителен наод зависност од стадиумот на саркоидозата

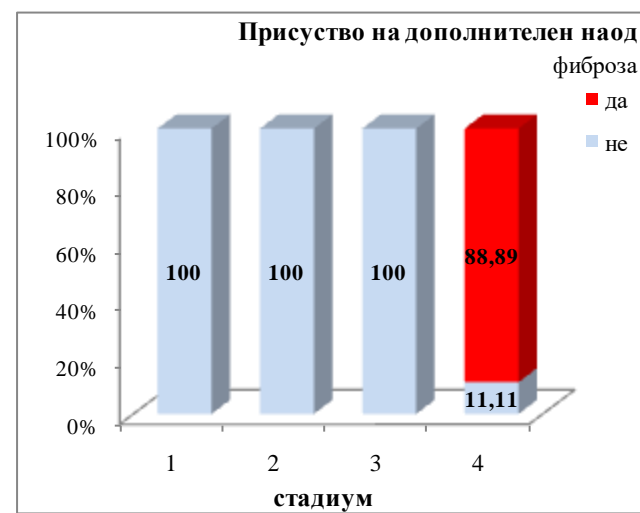
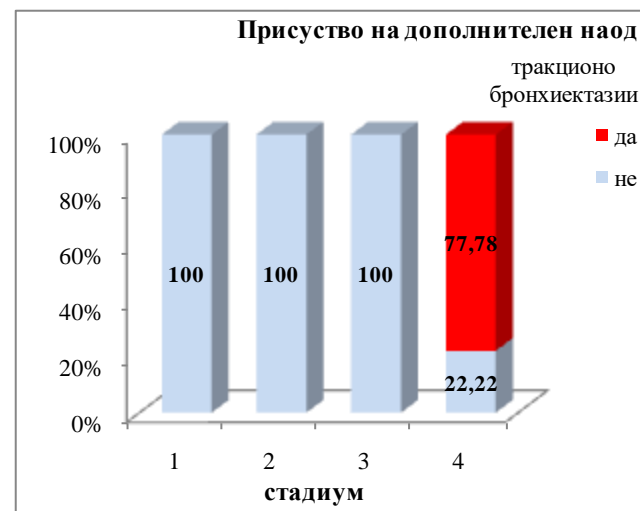
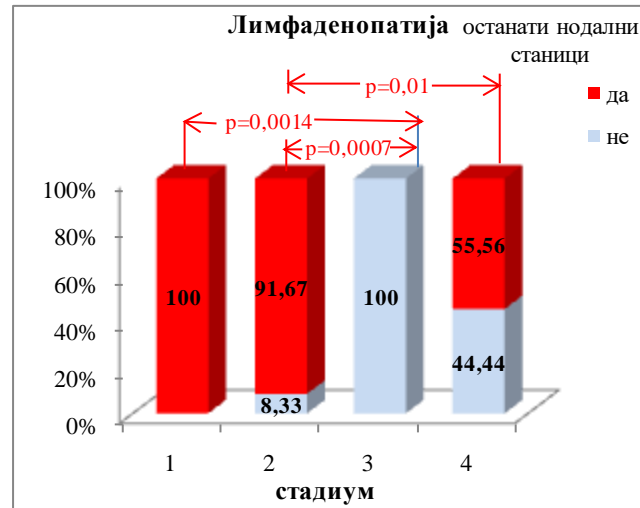
варијабла			Стадиум				p-level	
			1 n=4 (%)	2 n=24 (%)	3 n=4 (%)	4 n=18 (%)		
Лимфаденопатија	Билатерална хиларна	да	4(100)	20(83.33)	0	10(55.56)	**p=0.003	
		не	0	4(16.67)	4(100)	8(44.44)	1vs3 p=0.019 2vs3 p=0.0034	
	Десно паратрахеално	да	4(100)	22(91.67)	0	14(77.78)	**p=0.001	
		не	0	2(8.33)	4(100)	4(22.22)	1 1vs3 p=0.019 2vs3 p=0.0007 3vs4 p=0.0096	
	Останати нодални станици	да	4(100)	22(91.67)	0	10(55.56)	***p=0.000	
		не	0	2(8.33)	4(100)	8(44.44)	00 1 vs 3 p=0.0014 2 vs 3 p=0.0007 2 vs 4 p=0.01	
	Конгломерирани лимфоноди	да	2(50)	6(25)	0	2(11.11)	p=0.21	
		не	2(50)	18(75)	4(100)	16(88.89)		
	Калцифицирани лимфоноди	Фокални крупни калцификати	да	0	10(41.67)	0	2(11.11)	p=0.053
			не	4(100)	14(58.33)	4(100)	16(88.89)	
Пунктиформни		да	0	2(8.33)	0	0	p=0.65	
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	18(100)		
Лушпести		да	0	2(8.33)	0	0	p=0.65	
		не	4(100)	22(91.67)	4(100)	18(100)		

Присуство на дополнителен наод	Пнеумоцисти / Були	да	0	4(16.67)	0	8(44.44)	p=0.096
		не	4(100)	20(83.33)	4(100)	10(55.56)	
	Тракционо бронхиектазии	да	0	0	0	14(77.78)	***p=0.000
		не	4(100)	24(100)	4(100)	4(22.22)	
	Фиброза	да	0	0	0	16(88.89)	***p=0.000
		не	4(100)	24(100)	4(100)	2(11.11)	
	Honeycombing	да	0	0	0	2(11.11)	p=0.42
		не	4(100)	24(100)	4(100)	16(88.89)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0.05, **sig p<0.01, ***sig p<0.0001





7.3 Статистичка анализа и резултати кај ретки ИББ

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk's тест беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности. За споредување на двете групи во однос на квалитативните варијабли беше користен Chi-square и Fisher's exact test, за споредување во однос на квантитативните варијабли беа користени Student t-test и Mann-Whitney test.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Во овој дел од резултатите анализирани се 10 пациенти со интерстициска пневмонија, 3 со криптогена, 3 со лимфоцитна, 2 со еозинофилна, 1 со лангерхансонова хистиоцитоза и 1 со хиперсензитивен пневмонитис.

Половата структура на овие пациенти ја сочинуваа 6 женски и 4 машки.

Пациентите беа на возраст од 18 до 78 години, просечната возраст им беше 50 ± 17.2 години.

Доминираа пациенти од град (9/10).

Пушачи беа 2 пациенти, 4 се декларираа као бивши пушачи.

Претходни хоспитализации имаа 3 пациенти, сите пациенти негираа историја за фамилијарна белодробна болест.

Табела 1. Број и видови на ретки ИББ

варијабла	n (%)
Пневмонија	
Криптогена организациона	3 (30)
Лимфоцитна интерстициска	3 (30)
Еозинофилна	2 (20)
Лангерхансова хистиоцитоза	1 (10)
Хиперсензитивен пневмонитис	1 (10)

Пол	
женски	6 (60)
машки	4 (40)
Возраст	
(mean \pm SD)(min- max)	(50 \pm 17.2)(18 – 78)
Место на живеење	
град	9 (90)
село	1 (10)
Дали сте пушач?	
да	2 (20)
Дали сте биле пушач ?	
да	4 (40)
не	6 (60)
Дали сте биле хоспитализирани?	
да	3 (30)
не	7 (70)
Фамилијарна белодробна болест	
да	0
не	10 (100)

Кашлица имаа 6 пациенти,по интензитет најчесто умерена (4), по карактер најчесто продуктивна (4). Потешкотии имаа 9/10 пациенти.

Согласно резултатите од MRC скалата, 6 пациенти имаа диспнеја при брзо одење на рамно, 2 пациенти одеа побавно од другите луѓе на иста возраст, и 2 имаа диспнеја при идење на рамно неколку минути. Анамнестички податок за контакт со животни дал 1 пациент,за алергија 2 пациенти,историја на коморбидитети имаа 7 пациенти.

Табела 2. Симптоми на пациенти

варијабла	n (%)
Дали имате кашлица	
да	6 (60)
не	4 (40)
Интензитет на кашлица	
немале кашлица	4 (40)
блага	1 (10)
умерена	4 (40)
тешка	1 (10)
Дали кашлицата е:	
немале кашлица	4 (40)
сува	2 (20)
продуктивна	4 (40)
Потешкотии во дишењето	
да	9 (90)
не	1 (10)
MRC скала	
Диспнеја при брзо одење на рамно	6 (60)
Оди побавно од другите луѓе на иста возраст	2 (20)
Диспнеја кога оди по рамно неколку минути	2 (20)
Контакт со животни	
да	1 (10)
не	
Пропратни болести	
да	7 (70)
не	3 (30)
Дали во домот имате влага или мувла	
да	1 (10)
Дали сте алегични на нешто	
да	2 (20)
На што сте алергични	
полен	1 (10)
мувла	1 (10)

Ретикуларни сенки на ХРЦТ во горни и средни зони беа детектирани кај 1 пациент, локализирани во периферните и субплеврални регии.

Наод на висока атенуација имаа 5 пациенти периферно субплеврално, 5 перибронховаскуларно, додека 3 и 4 пациенти соодветно имаа наод на ниска атенуација периферно субплеврално и перибронховаскуларно.

Присуство на заробен воздух имаа 3 пациенти, кај 2 во периферните и субплеврални регии, кај 1 во перибронховаскуларните регии.

Табела 3 . ХРЦТ наод на ретикуларни промени во горни и средни зони

Горни и средни зони			
		n (%)	
Ретикуларни опацитети	Периферни и субплеврални	да	1 (10)
		не	9 (90)
	Перибронховаскуларно	да	
		не	10 (100)
Висока атенуација	Периферни и субплеврални	да	5 (50)
		не	5 (50)
	Перибронховаскуларно	да	5 (50)
		не	5 (50)
Ниска атенуација	Периферни и субплеврални	да	3 (30)
		не	7 (70)
	Перибронховаскуларно	да	4 (40)
		не	6 (60)
Заробен воздух	Периферни и субплеврални	да	2 (20)
		не	8 (80)
	Перибронховаскуларно	да	1 (10)
		не	9 (90)

Ретикуларни сенки на ХРЦТ во горни и средни зони беа детектирани кај 1 пациент, локализирани во периферните и субплеврални регии.

Наод на висока атенуација имаа 5 пациенти периферно субплеврално, 5 перибронховаскуларно, додека 3 и 4 пациенти соодветно имаа наод на ниска атенуација периферно субплеврално и перибронховаскуларно.

Присуство на заробен воздух имаа 3 пациенти, кај 2 во периферните и субплеврални регии, кај 1 во перибронховаскуларните регии.

Табела 4 . ХРЦТ наод на ретикуларни промени во долни зони

Долни зони			
		n (%)	
Ретикуларни опацитети	Периферни и субплеврални	да	1 (10)
		не	9 (90)
	Перибронхо	да	
		не	10 (100)
Висока атенуација	Периферни и субплеврални	да	5 (50)
		не	5 (50)
	Перибронхо	да	5 (50)
		не	5 (50)
Ниска атенуација	Периферни и субплеврални	да	2 (20)
		не	8 (80)
	Перибронхо	да	2 (20)
		не	8 (80)
Заробен воздух	Периферни и субплеврални	да	1 (10)
		не	9 (90)
	Перибронхо	да	1 (10)
		не	9 (90)

ХРЦТ наод на преобладајќо базална субплеврална и субплеврална дистрибуција имаше 1 пациент, наод на субплеврална, симетрична и асиметрична дистрибуција имаа соодветно 3,5 и 5 пациенти. Апикобазално локализиран наод имаа 4 пациенти, кај 3 пациенти беше видно субплеврално штедење.

Табела 5. Дистрибуција на ХРЦТ наод

Дистрибуција / Билатерална		
	n (%)	
Преобладајќо базална субплеврална	да	1 (10)
	не	4 (40)
	не одговориле	5 (50)

Субплеврална	да	3 (30)
	не одговориле	7 (70)
Симетрична	да	5 (50)
	не одговориле	5 (50)
Асиметрична	да	5 (50)
	не одговориле	5 (50)
Апикобазална	да	4 (40)
	не одговориле	6 (60)
Субплеврално штедење	да	3 (30)
	не одговориле	7 (70)

Дистрибуцијата на дополнителниот наод презентира дифузно матно стакло кај 1 пациент, резидуални зони на матно стакло кај 5 пациенти, тракциони бронхиектазии кај 1 пациент, брониолектазии/бронхиоцели кај 2 пациенти, ирегуларно септално задебелување кај 2 пациенти, консолидации кај 4 пациенти, нодуларни промени кај 6 пациенти, емфизем кај 2 пациенти, лимфаденопатија кај 7 пациенти. Посебни знаци од типот Upper lobe anterior sign и Straight edge sign не беа детектирани на ХРЦТ во оваа група на пациенти.

Табела 6. Дополнителен наод на ХРЦТ

Дополнителен наод		
	n (%)	
Дифузно матно стакло	да	1 (10)
	не	9 (90)
Резидуални зони на матно стакло	да	5 (50)
	не	5 (50)
Тракциони бронхиектазии	да	1 (10)
	не	9 (90)
Honeycombing (сајест аспект)	да	
	не	10 (100)
Бронхиолектазии / бронхиоцели	да	2 (20)
	не	8 (80)
	да	2 (20)

Ирегуларно септално здебелување	не	8 (80)
Консолидации	да	4 (40)
	не	6 (60)
Нодуларни промени	да	6 (60)
	не	4 (40)
Емфизем	да	2 (20)
	не	8 (80)
Лимфаденопатија	да	7 (70)
	не	3 (30)

Во оваа трета група на ретки интерстициелни белодробни заболувања групирани се различни по ентитет ретки интерстициелни болести кои ги среќаваме во нашата земја. Промените видени во белодробниот паренхим се нотирани во погоре дадените табели, но поради хетерогеноста на групата како и малата група на пациенти резултатите не се конклузивни и не може да се направи адекватна статистичка анализа. Пациентите со соодветните ретки интерстициелни состојби дескриптивно ги анализираме во текстот подолу.

Во групата на болести од типот на (криптогена) организациона пневмонија нотираме 3 пациенти, од кои две се жени на возраст од 58 и 69 години, а еден е маж на 35 годишна возраст. Кај една од жените се среќава ХРЦТ наод и радиолошка презентација на болеста која одговара за хронична пулмонална презентација на Graft versus host disease со присутен бронхиолитис во дисталните партии и организациона пневмонија со присутни зони на консолидација, нодуларни промени и тракциони бронхиектазии доминантно во горни и средни партии на белодробие то периферно, субплеврално како и перибронховаскуларно. Во анамнезата на пациентката стои податок за трансплантација на коскена срцевина како и изложеност на хемо и радиотерапија. Останатите два пациенти спаѓаат во групата на криптогена организациона пневмонија со релтивно типичен ХРЦТ наод, а од анамнестичките податоци се сретнуваат покачена телесна температура, малаксаност, продуктивна кашлица и диспнеа.

Во групата на лимфоидна интерстициска пневмонија сретнуваме 3 пациенти од кои 2 се жени на возраст од 47 и 51 годишна возраст и еден маж на возраст од 78 години. Сите пациенти се презентираат со типичен ХРЦТ наод за ЛИП со присутни дифузни, релативно правилни цистични лезии во горни и средни партии субплеврално и перибронховаскуларно не поголеми од 15 мм. Кај една пациентка биле направени повеќе ХРЦТ скенови во претходните години со наод речиси идентичен на нашиот, со таа разлика што во последниот ХРЦТ скен присутна е и лимфаденопатија, каде во подоцнежните клинички испитувања докажан е и Хочкин лимфом. Според светската литература само 5% од дијагностицираните лимфоидни интерстициски пневмонии погредираат до лимфом [151].

Во групата на ретки еозинофилни пневмонии сретнуваме два пациенти од кои едниот е маж на 37 годишна возраст со акутна еозинофилна пневмонија и клиничка слика на диспнеа, тешка продуктивна кашлица која трае месец дена и без други пропратни коморбидитети и симптоми. ХРЦТ наодот се состои од билатерални ГГ опацицитети, интерлобуларно септално задебелување и ирегуларно дефинирани центрилобуларни нодули дифузно распоредени во горни и долни зони. Во крвната слика беа нотирани покачени еозинофили, а потоа дијагнозата беше потврдена со бронхоалвеоларна лаважа.

Другата пациентка беше дијагностицирана со Вегенерова грануломатоза и Churg-Strauss Syndrom, без кашлица, но со тешка диспнеа која трае повеќе години и неможност да оди на рамно повеќе од 90 метри. ХРЦТ наодот одговараше на хронична еозинофилна пневмонија.

Само еден пациент беше детектиран со болеста пулмонална клеточна лангерхансова хистиоцитоза, пациентка на 58 годишна возраст, пушач повеќе од 30 години по една кутија на ден со присутна умерена и продуктивна кашлица и диспнеја која се јавува веднаш кога оди по рамно неколку минути. ХРЦТ наодот покажува типична дистрибуција на цистичните лезии во горни и долни зони, со поштеда на костофреничните агли и различна големина и изглед на цистите.

Во последната група на ретки болести нотираме и еден пациент со радиолошка презентација на типичен нефибротичен хиперсензитивен пневмонитис со ХРЦТ наод

на дифузен мозаичен патерн и ГГ опцитети. Станува збор за пациент на 19 годишна возраст со чести хоспитализации и бронхоопструкции во помлада возраст, со умерена и сува кашлица и диспнеја која се јавува при напор. Истиот пациент живее во тешки социо-економски услови со мувла во домот и дерматофагоиди.

Очекуваме оваа студија да фрли нов поглед помеѓу теоријата и клиничката пракса во дијагнозата и третманот на пулмоналните интерстициелни заболувања.

Податоците од студијата подобро ќе помогнат на клиничарите и пулмологот за прецепцијата и значењето на ХРЦТ во раната и точна дијагноза на пациентите интерстицијално пулмонално заболување радиолошките знаци кои водат кон пулмонална фиброза како краен и најтежок стадиум кај овие болести.

Дијагностицираните пациенти со рана фаза на заболувањето може да имаат бенефит и од немедицински третман (престанок на пушење, изложени на ризик фактори, професионални и тие на животната средина).

8. ДИСКУСИЈА

Интерстициелните белодробни болести се хетерогена група на карактеристични белодробни заболувања класифицирани врз основа на радиолошки, клинички и патолошки фактори кои во различни стадиуми од болеста предизвикуваат фиброзни промени во белодробното ткиво [1]. Таа фамилија на белодробни болести според англиската литература се нарекуваат “interstitial lung diseases” или ИББ. Оваа колекција на болести имаат различни причинители и различен третман, при што е многу важно да се разграничува ИПФ од други типови на белодробни болести. Некои состојби се идиопатски, други причинети од вирусни инфекции, потоа од мултифакторијални агенси на надворешната и работната средина, а некои се во корелација со болести на сврзното ткиво. Бројни студии нотираат дека тие се асоцирани со зголемен морталитет и покажуваат радиолошка прогресија, поради што е потребно нивно навремено препознавање. Секои од овие ентитети имаат уникатни радиолошки наоди, но често со преклопување на шемите (патернот) од промените видени на ХРЦТ.

Некои пациенти со УИП патерн покажуваат исти КТ карактеристики како НСИП. Sumikawa et al рапортира дека скоро 30% од пациентите со биопсија потврден УИП покажуваат иста слика како оние со НСИП [65].

ХРЦТ има централна улога во дијагнозата на интерстициелните белодробни болести и представува интегрален дел во евалуацијата на пациентите со дифузни белодробни болести. Кога радиологот се конфронтира со дифузна белодробна интерстициелна болест, идентификацијата на саќесто белодробие или перибронховаскуларни сенки дозволува работната дијагноза да биде точна во над 90% од анализираните снимки. Во случај кога постојат белодробни цисти точноста се рангира од 80-89%. Иако атенуацијата на млечно стакло доколку се јави изолирано е од мала помош во карактеризација на лезиите, кога овие промени ќе се видат во комбинација со други карактеристични лезии, како саќесто белодробие или предоминантна дистрибуција во долните зони во голема веројатност се доближува до точната дијагноза.

Идентификацијата на овие патерни и нивната асоцијација со специфични болести дозволува дефинитивна дијагноза, без потреба од биопсија, посебно кога постои корелација помеѓу обсервираните патерни и клиничките податоци.

Ова е точно во бројни ситуации, посебно кај УИП [52].

Кај приближно половина од случаите, ХРЦТ скеновите се доволни да ни обезбедат сигурна ИПФ дијагноза што е посебно значајно поради тежината на болеста нејзината прогноза и начин на третман.

Во овој труд испитуваната хетерогена група на интерстициелни белодробни болести заради подобра статистичка обработка се поделени во 3 подгрупи и тоа првата група на пациенти со УИП и НСИП патерн, втората група со дијагноза на саркоидоза и третата група на поретки интерстициелни болести кај нашата популација.

Во испитаничката група систематизирана согласно УИП и НСИП патернот на ХРЦТ, беа вклучени вкупно 70 пациенти, од кои 30 пациенти со неспецифична интерстициелна пневмонија и 40 пациенти со вообичаена интерстициелна пневмонија.

Пациенти од женски пол беа почесто застапени во двете групи (63.33% во НСИП, 55% во УИП).

Двете испитувани групи сигнификантно се разликува во однос на возраста ($p=0.039$). Пациентите со НСИП беа значајно помлади од пациентите со УИП (61.1 ± 14.1 vs 66.8 ± 8.5 години), соодветно.

Сите пациенти со НСИП и 92.5% пациенти со УИП беа од урбана средина на живеење што не представуваше сигнификантна разлика.

Актуелни пушачи во групата со НСИП беа 10%, а 20% пациенти со УИП, при што бивши пушачи беа исто така сигнификантно почесто пациентите со УИП (67.5% vs 36.67% , $p=0.01$)

Не постои сигнификантна разлика во бројот на хоспитализации поради белодробно страдање кај двете групи. Поточно најчесто пациентите од двете групи имале по 3 хоспитализации.

Во однос на фамилијарната анамнеза сите пациенти од групата со НСИП имаат негативна анамнеза за фамилијарна белодробна болест, наспроти 10% од групата со УИП што не дава статистичка сигнификантност.

Во двете групи 80% на пациентите дадоа анамнестички податок на кашлање, но во однос на интензитетот, карактерот и потешкотиите во дишењето согласно MRC скалата, не се прикажа статистичка сигнификантност.

При анализа на долните белодробни зони, наодот на ХРЦТ во однос на зачестеноста на ретикуларните сенки сигнификантно се разликуваше меѓу групите НСИП и УИП за периферна и субплеврална локализација во корист на УИП ($\chi^2=5.7$, $p=0.017$).

Исто така во долните зони периферно и субплеврално сигнификантно почесто пациентите со НСИП покажуваа наод на висока атенуација со ХРЦТ, додека во перибронховаскуларните регии не постоеше сигнификантност.

Пациентите со УИП пак, сигнификантно почесто од пациентите со НСИП имаа ХРЦТ наод на ниска атенуација во долните зони периферно и субплеврално (80% vs 50%, $p=0.008$).

Пациентите со неспецифична и со вообичаена интерстициелна пневмонија не се разликуваат сигнификантно во однос на зачестеноста на наодот на предоминантно базална субплеврална и субплеврална дистрибуција ($p>0.05$), додека сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на симетричноста на дистрибуцијата во корист на пациентите со УИП, спрема асиметричност на НСИП (100% наспроти 57.14%). Апикобазалната дистрибуција повторно беше почесто видена кај пациентите од групата УИП (100% наспроти 50%).

Наспроти ова субплеврално штедење значајно почесто имаа пациентите од групата НСИП (табела 15).

Резултатите кои се претходно покажани на (табела 16), за дополнителен наод презентираат сигнификантно почест наод на дифузно матно стакло во групата НСИП (26.67% vs 2.5%, $p=0.0028$) и саќесто белодробие во групата УИП (55% vs 10%, $p=0.0001$).

Пациентите со НСИП и УИП имаа несигнификантно различна зачестеност на други типови белодробен наод како; зони на матно стакло, тракциони бронхиектазии, бронхиектазии, ирегуларно септално задебелување, консолидации, нодуларни промени, емфизен и лимфаденопатија (таб.16).

Од посебните знаци, согласно добиените резултати, кај пациентите со НСИП сигнификантно почесто беше детектиран “upper lobe anterior sign” (26.6% vs 5%, $p=0.01$), додека наодот на strait edge sign не се потврди како статистички сигнификантен во нашата група (6.67% vs 0%, $p=0.097$).

Саркоидозата, со вкупен број 50 пациенти е анализирана во втората група од нашите испитаници, е мултисистемска грануломатозна болест со непозната

етиологија. Пулмоналното инволвирање е најчеста презентација на болеста со интерстициелни и глануламатоазни промени со различна локација интензитет и експресија, во зависно од стадиумот на болеста.

Стејдингот на болеста сеуште се прави согласно востановените радиолошките критериуми на конвенционалниот радиограм на белите дробови и покрај големата сензитивност на ХРЦТ во детекција на мали промени во белите дробови кои не се видливи на обичниот радиограм. Според Lynch обичниот радиограм детектира само 50-60% од лимфните јазли и 30-40% од паренхималните абнормалности најдени со ХРЦТ. Само во неколку случаи, пациенти со потврдена саркоидоза со трансбронхијална биопсија имале нормален ХРЦТ скен [43].

Инволвирање на хиларните и медијастиналните лимфогландули се гледа во 50-90% од пациентит, најчесто билатерално. Болеста ги засега обата пола со лесна преминација кај жените, кај кои може да се види и втор пик после 50 години (Јапонија). И покрај тоа што етиологијата е непозната сепак се забелешуваат одредени професии кои ја зголемуваат предиспозицијата за оваа болест. Тоа се медицински сестри, хидиеничарки, администратори во хемиска индустрија, диспечери, пожарникари. Воглавно се јавува кај непушачи со преобладајќи симптоми на сува кашлица и диспнеја. Перилимфатичната дистрибуција на пулмоналните граниломи редовно се детектира со ХРЦТ.

Студијата на Hergeaz од 2010 година нотира дека, најчест карактеристичен наод се мали јасно ограничени нодули со големина помеѓу 2 и 5мм и со лимфангитична дистрибуција. Иако овие лезии се гледаат во централните белодробни зони, обично со перибронховаскуларна и центрилобуларна дистрибуција, тие почесто се гледаат во периферното белодробие, обично со центрилобуларна и субплеврална дистрибуција и долж фисурите. Инволвираноста е обично симетрична, а зафатените зони најчесто се горни и средни белодробни партии [46].

Истражувањето на Akira et al. од 2005 година, вклучува 40 пациенти со 7 годишен период на следење, рапортира дека дополнителните наоди кај саркоидоза како ГГ опацитетите и консолидациите најчесто прогредираат во сакестобелодробни цисти, додека абнормалностите од типот на микро и макронодуларни проемни најчесто трпат резолуција или се намалуваат во дијаметар. Фиброзните промени не исчезнуваат и се асоцирани со влошување на прогнозата и зголемен морталитет и

морбидитет [45]. Тракционите бронхиектазии, белодробната архитектонска дисторзија и сакестото белодробие се иререверзибилни промени.

Перилимфатичната дистрибуција на микронодулите, интерстициелните промени како и дополнителниот (атипичен наод) за саркоидоза се анализирани во овој труд.

Во оваа студија пациентите се во главно од женски пол односно 46 (92%) наспроти машки пол со 4 (8%), на возраст од 30-73 години, со место на живеење најчесто во урбана средина. Во однос на пушачкиот статус 8(16%) пациенти се декларираат како актуелни пушачи а 42 (84%) како непушачи, но 28 (56%) од нив биле во минатото пушачи.

Во однос на дистрибуција на пациентите во однос на стадиумот на саркоидозата се презентираат 4(8%) во 1 стадиум од болеста, во стадиум 2 има 24(48%), со стадиум 3 има 4 (8%) и 18 (36%) на пациенти дијагностицирани со стадиум 4 на саркоидозата.

Во студијата на Pееуsh [68] анализирана е група од 40 пациенти со пулмонална саркоидоза каде преобладаваат машки пациенти детектирани најмногу во втора и трет стадиум од болеста. Нашите пациенти се преобладаваат жени во 2 и 4 стадиум од болеста. Тука билатералната хиларна лимфаденопатија е присутна кај 76% од пациентите со присутни калцификации кај 17%. Дистрибуцијата на лезиите е преобладаваат во горните и средни белодробни зони (78%), а дифузна дистрибуција која ги зафаќа и долните зони се гледа кај 22%. [68]

Во клиничкиот наод кај 80% од пациентите беше присутна кашлица, најчесто по слаб интензитет, кај 40% од нив, со преобладаваат сува кашлица 56%.

Потешкотии во дишењето имаа 76% од пациентите со времетраење на диспнејата од 3-24 месеци, а на замор се жалеа 14 (28%) од пациентите.

Генерално ретикуларните сенки беа детектирани кај 44(88%) пациенти, слично дистрибуирани и во горно средните и долните белодробни зони- 20(40%) и 24 (48%), соодветно, што се должи на поголемата дупка на пациенти детектирани во 4 стадиум од болеста.

Во трудот е направена компарација на дистрибуцијата на ретикуларните сенки кои почесто беа видени кај пушачите споредено со непушачите, со статистички сигнификантна потврдена разлика за нивната локализација периферно и субплеврално

(за $p=0.0034$ и $p=0.0014$), соодветно во горните и средни белодробни зони и во долните белодробни зони). (таб.8)

HRCT наодот на ретикуларни сенки не беше сигнификантно асоциран со кашлицата ($p > 0.05$).

Микронодуларните промени на белите дробови детектирани со ХРЦТ и со големина од 1-3 мм беа почести во споредба со тие на 3мм – 40(80%) vs 24(48%). Микронодулите 1-3 мм преобладаваа во горните и средни зони 32(64%), додека во долните зони имаше кај 8 (16%) пациенти. Исто така е направена статистичка анализа и компарација на овој тип на микронодули кај пушачите и непушачите при што се констатира дека, микронодуларните сенки со големина од 1-3мм локализирани перибронховаскуларно во горните и средни белодробни зони беа сигнификантно поредок ХРЦТ наод кај пушачите споредбено со непушачите (6.67% vs 30%, $p=0.047$). Пациентите со кашлица сигнификантно поретко од пациентите без кашлица имаа наод на микронодули со големина 1-3мм локализирани во горни и средни зони (10% vs 40%, $p=0.0410$), во однос на другите анализирани компартмани.

Микронодулите над 3мм исто така според локализацијата преобладаваа во горните и средните зони со 20 (40%) пациенти во однос на долните зони со 4 (8%) пациенти. ХРЦТ наодот на микронодуларните промени поголеми од 3мм во горните и средни белодробни зони беше сигнификантно асоциран со пушачки статус на пациентите. Кај непушачите значајно поретко беа видени микронодиларни промени поголеми од 3мм периферно и субплеврално (6.67% vs 40%, $p=0.0088$), додека перибронховаскуларната локализација на овие промени во горните и средни белодробни зони беше видена само кај 50% пациенти од групата на непушачи ($p=0.00002$). (сл. 3а)

Во групите со и без кашлица идентична беше застапеноста на пациенти со наод на микронодуларни промени поголеми од 3мм во горните и средни белодробни зони (20%). Во долните зони, периферна локализација на микронодуларни сенки поголеми од 3мм беа детектирани нај 20% пациенти без кашлица, додека перибронховаскуларна локализација кај 5% пациенти со кашлица. За локализацијата на овие промени во периферни и субплеврални регии беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со и без кашлица ($p=0.037$)

Наодот на ГГ опацицитети доминира во долните зони односно кај 14(28%) од пациентите во споредба со 8(16%) пациенти кои го имаа овој наод во горните и средни белодробни зони.

Масите и консолидациите лесно преобладаваа во горните и средни зони со 10(20%) vs 8(16%) во долните зони. Исто така лезии кои даваат хипоатенуација лесно преобладаваа во горните и средни зони, во споредба со долните 11(28%) према 10(20%).

Во однос на дополнителите наоди како ГГ опацицитети, маси и консолидации и промени од типот на хипоатенуации, сигнификантна разлика за $p=0.015$ е забележана кај маси и консолидации централно локализирани во горните и средни белодробни зони само кај пушачите (26,67%). Стадиумот на болеста немаше сигнификантно значење на зачестеноста на наодот од маси и консолидации ($p > 0.05$). На ХРЦТ само кај пациенти со стадиум 4 беа видени опацицитети и тоа претежно во централните регии на долните зони (44.44%).

Зголемени лимфни јазли беа детектирани кај пациенти со стадиум 1, 2 и 4. Билатерална лимфаденопатија со ХРЦТ беше дијагностицирана на 34(68%) пациенти, лимфаденопатија десно паратрахејално кај 40(80%), во останатите нодални станици 36(72%) пациенти и кај 10(20%) беа видени конгломерирани лимфоноди. Во однос на стадиумот на болеста хиларна лимфаденопатија беше детектирана кај сите пациенти од стадиум 1, 83,33% со стадиум 2 и 55,56% со стадиум 4.

Калцифицирани лимфоноди беа презентирани кај 16 (32%) пациенти од кои со фокални крупни калцификати кај 12 (24%) пациенти, пунктиформни кај 2(4%) и лушпести исто така кај 2(4%) пациенти. Типот на калцификати не покажуваат сигнификантност во однос на стадиумот на болеста.

Во однос на пушачкиот статус, согласно добиените резултати лимфаденопатијата не се презентираше како сигнификантно различен ХРЦТ наод кај пушачите и непушачите ($p > 0.05$).

Фокалните крупни калцификати беа сигнификантно поретко детектирани кај пушачите (6.67% vs 50%, $p = 0.0007$).

Пушачите имаат сигнификантно почест наод на ХРЦТ на тракциони бронхиектазии (40% vs 10%, $p=0.026$) и на фиброза (46.67% vs 10%, $p=0.012$).

Наодот на лимфаденопатија не беше сигнификантно различен ХРЦТ знак кај пациентите со и без кашлица. Калцифицираните нодули беа детектирани само кај пациенти со кашлица. Наодот на хипоатенуациони лезии како, пнеуматоцели, тракциони бронхиектазии, саќесто белодробие имаат несигнификантна разлика меѓу пациентите со и без кашлица. (таб.17) Пнеуматоцелите и булите детектирани во 2 и 4 стадиум немаа статистички сигнификантна разлика ($p=0.096$), поточно тие беа детектирани во стадиум 2 – 16,67% и 44,44% во стадиум 4. Тракционите бронхиектазии и фиброзата покажуваа сигнификантна разлика во 4 стадиум на болеста со нивна присутност од 77,78% и 88,89 % кај фиброзата. Саќестото белодробие беше детектирано кај 11,11% од пациентите со стадиум 4.

Стадиумот на болеста не беше сигнификантно поврзан со кашлицата и интензитетот на кашлица. Во однос на интензитетот на кашлицата, блага кашлица имаа пациентите од сите стадиуми, најчесто во стадиум 1, додека тешка кашлица имаа само пациентите од 4-от стадиум. Калицата, нејзиниот интензитет, диспнејата и анализата на MRC слаката се дадени на (таб.19).

Како што веќе нотиравме саркоидозата е мултисистемска грануломатозна болест со непозната етиологија, со пулмонално засегање како најчеста презентација. Според генералната литература најголем број пациенти се во стадиум 1, следени од стадиум 2 со пулмонално засегање и лимфаденопатија. Во оваа студија најчесто се пациенти во вториот стадиум и 4-от. Оваа варијација исти како и фактот што најголем број од нив се жени се должи на релативната мала серија на пациенти, како и социоекономскиот статус на пациентите во нашата држава со мала здравствена култура.

Инволвирањето на хиларните и медијастиналните лимфни јазли се гледа во 50-90% од пациентите [69].

Студијата на Miller VH et al, детектира до 90% од пациентите со саркоидоза имаат пулмонално засегање во некој стадиум од болеста каде белодробниот имиџин е главен водач во детекција на болеста, дијагнозата и менаџментот. Во истата студија торакалната лимфаденопатија се јавува над 85% од пациентите, а билатералната аденопатија е до 95% од пациентите со торакално нодално инволвирање[88]. Паренхималното засегање вклучува перилимфатични микронодули до 5мм, поголеми нодули, ГГ опацицити, консолидации, ретикулации и фиброза [91].

Лимфаденопатијата кај саркоидозата е не –некротизиращка и е билатерална и симетрична, што е класичен патерн за саркоидозата, а кореспондира и со нашите резултати. Симетричната аденопатија е важен дијагностички знак за саркоидоза, бидејќи симетријата е невообичаена за поголем број дијагностички алтернативни болести како туберкулоза или лимфом[102]. Во висок процент жлездите може да бидат конгомерирани.

Нодуларните калцификации се гледаат кај подолго траење на болеста и може да бидат аморфни, пунктиформни или поретко во форма на лушпа од јајце. Овиј тип на калцификација може да види исто така и кај силикозата[102]. Во нашата студија 32% од пациентите имаа калцификати во лимфогландулите.

Rockoff SD и Rohatgi обсервираат инциденца на нодални калцификации од 3% до 20% [97]. Според Nishino M. со соработниците и Ors F. со соработниците наоѓаат перилимфарични на ХРЦТ микронодули кај по веќе од 90% од пациентите кои обично се симетрични во средни и горни белодробни зони.

Перилимфатичната дистрибуција на микронодулите е карактеристичен знак за саркоидозата. Нодулите се обично остро ограничени и имаат билатерална и генерално симетрична дистрибуција и воглавно ги инволвираат горните и средни партии на белите дробови [69,76,77].

Нодулите обично се гледаат долж перибронховаскуларниот интерстициум и интерлобарните септи кои припаѓаат на лимфатичниот систем и во субплевралните зони. Нодулите може да се претворат во поголеми нодули.

Многу болести покажуваат преклопување во радиолошкиот наод кај саркоидозата. Хиларната и медијастиналната лимфаденопатија може да се јави кај лимфом, фунгални инфекции, туберкулоза, и кај некои видови примарен белодробен карцином. Но присуството на билатерална хиларна и медијастинална лимфаденопатија со зголемени лимфогландули во отсуство на симптоми асоцирани со малигнитет или инфекција, како губење тежина и температура, силно ја сугерираат саркоидозата.

Диференцијалната дијагноза на перилимфатичната дистрибуција на нодулите вклучува силикоза, пнеумокониоза и лимфангитично ширење на тумор. Кај саркоидоза додека микронодулите се јасно ограничени и карактеристично присутни во перибронховаскуларниот интерстициум и во субплевралните зони долж

фисурите, нодулите кај силикозата и пнеумокониозите се често придружени со зони на фиброза, а лимфогландулите се исто така зголемени и лушпесто калцифицирани. Тука помага и професионалната анамнезата. Кај лимфангитичното ширење на карциномот, нодулите се со тенденција на проретчување и се асоцирани со задебелени интерлобарни септи [105].

Атипичните или дополнителни пулмонални лезии кај саркоидозата се состојат од поголеми фибронодули и маси и ирегуларни консолидации, ГГ опацитети. Овие опацитети представуваат конфлуентни нодули во интерстициумот или ацините на белодробниот паренхим и се гледаат кај 10-40% од пациентите [68,78,83]. Студијата на Nishimura K et al. од детектира големи нодули, маси и консолидации поголеми од 1 cm кај 25% од пациентите со ЦТ [98].

Консолидациите кај саркоидоза може да имитираат пневмонија или малигнитет [96]. Фиброзата, булите и субплеврално саќесто белодробие се гледа кај напредната белодробна саркоидоза претежно во горните и средни белодробни зони, додека екстензивна фиброза и тракционите бронхиектазии се гледаат во завршниот стадиум на болеста и може да се присутни и во долните белодробни партии и водат до архитектурна дисторзија.

Изјавата на Американското Торакално Здружение за Саркоидоза препорачува следење на стадиум 1 од саркоидозата на секои 6 месеци и на 3-6 месеци кај пациентите од 2-4 стадиум, како и следење на пациентите минимум 3 години после фармаколошка терапија со класичен радиграм. Многу пациенти со пулмонална фиброза немаат потреба од терапија, бидејќи клиничките симптоми а често и радиолошките спонтано се повлекуваат. Пациентите на кои им е потребна терапија добро реагираат на кортикостероиди.

Во ревијален труд од 80 пациенти на Abehsera et al, саќестото белодробие се гледа кај 29% од пациентите предоминантно периферно и во горните зони.

Кај третата група на пациенти која ја сочинуваат 10 пациенти со различни и ретки интерстициелни белодробни заболувања може да забележиме дека скоро сите пациенти се под 55 години без посебна полова предилекција. Пулмоналната клеточна лангерхансова хистиоцитоза, лимфоидната интерстициска пневмонија, десквамативната интерстициелна пневмонија и нетипична и ретка презентација на

субакутен и хроничен хиперсензитивен пневмонитис со цистичен патерн спаѓаат во групата на дифузни цистични белодробни болести. Во нашиот докторски труд десквамативна интерстициска пневмонија и респираторен бронхиолитис не беа радиолошки детектирани.

Оваа група на ретки болести се разликува од останатите во смисол на третман и прогноза на истите, бидејќи не сите водат кон белодробна фиброза, а етиологијата им е различна. ДИП, РБ и пулмонална клеточна лангерхансова хистиоцитоза спаѓаат во групата на болести поврзани со тешко пушење и доминантно кај мажи, додека ЛИП е почеста кај жени и може да прогредира до малигнитет. Хиперсензитивниот пневмонитис е силно асоциран со изложеност на алергени, има богата и различна радиолошка дистрибуција во зависност од стадиумот во кој е детектиран, а истиот може да води до фиброза како краен стадиум со УИП патерн кој се преклопува со патернот на ИПФ и без соодветна клиничка анамнеза и податоци е речиси невозможно радиолошки да се дијагностицира.

9. ЗАКЛУЧОК

Можностите на ХРЦТ за правење снимки со тенки пресеци и висока просторна реконструкција за генерирање квалитетни слики резултира со подобра карактеризација и детерминација на абнормалните промени на белодробниот паренхим и интерстициум. ХРЦТ е супериорен во однос на конвенционалниот ЦТ за прикажување субтилни паренхимни лезии и помага во диференцијацијата на активни лезии од терминални промени.

Со зголемување на препознавањето на интерстициелните белодробни болести на ХРЦТ, улогата на радиологот во нивното препознавање и интерпретација станува критична(централна). Детекцијата на овие состојби е многу важна не само за торакалните радиолози, туку генерални за сите, бидејќи субклиничкиот ЦТ наод може да прогредира до пулмонална фиброза. Радиологот треба да биде фамилијаризиран со дијагностичките критериуми на различните видови патерни кои се јавуваат кај ИББ исто како и со наодите што се гледаат кај разни други случаи на пулмонална фиброза како краен исход на боласта.

Не секоја фиброза во белодробие то значи и интерстициелна белодробна фиброза.

Некои клучни карактеристики на ХРЦТ секогаш индицираат интерстициелна белодробна болест.

Треба да постои општ консензус дека интерстициелните белодробни промени кои вклучуваат саќесто белодробие и тракциони бронхиектазии многу веројатно представуваат и клинички сигнификантна интерстициелна пулмонална болест и треба да се следат извесно време.

Белодробната саркоидозата покажува спонтанa ремисија кај приближно пола од случаите во првите две години и дополнителен број во период од 5 години. Сепак се проценува дека за 20% од пациентите таа е прогресивна и хронична со развој на пулмонална фиброза и значителна функционална инсуфициенција[81,84], која води до 5% морталитет, поради што е потребно благовремено и точно дијагностицирање.

ХРЦТ е метод на избор во евалуација на патолошките промени кај пулмоналната саркоидоза, болест која покажува широк спектар на радиолошки манифестации и се предизвик за радиолозите. Таа ги покажува многу прецизно

карактеристичните наоди на лимфогландули, микронодули и други лезии, нивната дистрибуција како и атипичните промени.

Ни помага да ја водиме соодветно терапијата диференцирајќи ги активните лезии од иреверзибилната фиброза, а познавањето на клучните и карактеристични знаци на болеста паралелно со клиничката симптоматологија обезбедуваат радиологот да постави специфична дијагноза.

Со скориот развој на анти-фибротичната терапија за пациенти со ИПФ, идентификацијата на пациентите со друг тип на интерстицијални пулмонални болести стана многу важна, како за нивно лекување така и генерално за ефективен менаџмент. Тоа се должи и на фактот што во светот на ИББ повеќето даваат позитивен одговор на имunosупресивните лекови како преднизолон, додека на ИПФ нема одговор. Предноста на ХРЦТ скенирањето и интерпретацијата се со значително подобрена точност при дијагностицирање на многу ИББ белодробни болести стеснувајќи ја нивната диференцијалната дијагноза и разграничувајќи ги од ИПФ, елиминирајќи ја потребата за хируршка биопсија кај многу пациенти, а има важна улога и при следење и при предвидување на прогнозата на болеста [44]. Следењето на пациентите во рутинска пракса со ХРЦТ е контраверзно кај стабилни пациенти, додека е индицирано кај пациенти со неочекувано клиничко и функционално влошување на состојбата.

ХРЦТ на белите дробови исто така е клучна компонента во мултидисциплинарниот пристап во дијагностицирањето на болестите на сврзното ткиво асоцирани со интерстициелна белодробна болест. Исто така игра важна улога во следењето на пациентите и обезбедување на драгоцен информации што не може да се одредат од клиничката историја или други дијагностички тестови, како пулмоналните функционални тестови. Евалуацијата на радиолошките белодробни промени во корелација со клиничките податок не само што во голем број случаи не води кон коректна дијагноза, туку во овој контекст игра важната улога и помош во детерминирање на прогнозата, мониторирање на ефикасноста на третманот, детектирање на прогресија на болеста или компликации и евалуација на пациентите со влошување или појава на акутни симптоми.

ИББ се честа екстраартикуларна манифестација на реуматоидниот артрит. Додека НСИП патернот преобладава во повеќето од случаите кај болестите на

сврзното ткиво, студиите на пациенти со РА кој е поврзан со ИББ сугерира дека УИП патернот е многу почест кај овој тип на заболувања. ХРЦТ е соодветна за идентификација на УИП патернот кај многу пациенти со РА поврзан со ИББ. Иако податоците се лимитирани УИП патернот се чини дека предизвикува многу полоша рата на преживување кај пациентите со РА- ИББ [84].

Во нашата студија постојат 16 пациенти со реуматоиден артрит кои демонтираат УИП патерн кој се преклопува со останатиот УИП патерн кој се јавува кај идиопатската пулмонална фиброза и затоа особено ни е важна клиничката симптоматологија и клиничката слика каде што веќе има докажана РА . Со ова веќе се докажува белодробна компликација односно засегање на белодробниот интерстициум со УИП патерн.

И клиничарот и радиологот треба да бидат свесни за очекуваната еволуција на ХРЦТ белодробни промени кај разни типови на болести на сврзното ткиво. Поради можна прогресија на ЦТ наодите кај пулмоналните интерстициални болести кои водат и до влошување на клиничката слика, радиолозите треба да го бележат присуството на морфолошки карактеристични промени, нивна дистрибуција и субкатегоризација, како и нивната прогресија или регресија после терапија. Тоа акумулира голем број на слики и податоци што иницира размислување на помош од артефицијалната интелигенција.

AI (artificial intelligence) и знаењето потпомогнато од машини кои вршат квантитативна и автоматска анализа кај интерстициелните белодробни болести ќе се зголемува во значење во иднина, но сепак се потребни понатамошни подобрувања и валидизации. Централен интерес при анализа на ИББ со методите на АИ се 1) детекција на патернот, сегментација и дистрибуција; 2) дијагноза; 3) квантификација на патернот; 4) лонгитудинална евалуација; 5) прогнозата и предвидувањата за болеста. Фенотипирањето на болеста базирано на овој тип на имиџинг заедно со клиничките параметри може во крајна линија да биде изводливо. Но сепак денешните модели често се ослонуваат само на радиолошките сликовни податоци. Овие методи треба да обезбедуваат интегрирање на радиолошкиот работен тим и да му помага во забрзување на дијагнозата. Скорешни пристапи ја вклучуваат компјутерската дијагноза како алатка да се подобри детекцијата на болеста, мониторингот и точната прогноза [188]. Методите базирани на вештачка интелигенција може да се користат

во компјутеризираната медицина, посебно во специјалности базирани на слики како радиологијата. Дијагнозата, третманот и менаџирањето на интерстициелните белодробни болести и нивните субтипови останува комплексен клинички предизвик, често барајќи експертиза на високо специјализирани доктори, како торакални и радиолози и синтеза на клиничките информации. Консензусот кој е постигнат во дијагнозата на УИП, НСИП, саркоидоза како и другите варијанти на ИББ се користат како златен стандард за развој на AI модели во ИББ субкатегорната класификација [189]. И друга публикувана статија го нотира извонредниот напредок на вештачката интелигенција и машинското учење во последната декада, посебно во нивната апликација. Брзиот напредок на компјутерското гледање во препознавање на објектите во сликата, ги поведоа некои индивидуи, вклучувајќи ги компјутерските експерти, експертите во здравствените системи и машинското учење да направат предвидувања со алгоритми кои наскоро би довеле до замена на радиолозите од страна на технологијата. Но сепак постојат комплексни технолошки, регулаторни и медицинско легални препреки со кои се соочува имплементацијата на AI во радиологијата, што дефинитивно ќе ја исклучи замената на радиологот од овие алгоритми во наредните неколку декади. Наместо замена на радиолозите, AI ќе обезбедува квантитативни алатки кои ќе ја зголемуваат вредноста на дијагностичкиот имиџинг, квалитетот на сликите со намалување на времето на преглед, ќе се зголеми протокот на работата, комуникацијата и сигурноста на пациентот [190].

Сепак радиолозите имаат и ќе имаат централна улога во клиничкиот менаџмент и истражувањата на ИББ и ќе останат драгоцен специјалност во годините што доаѓаат.

Очекуваме оваа студија да фрли нов поглед помеѓу теоријата и клиничката пракса во дијагнозата и третманот на пулмоналните интерстициелни заболувања.

Примената на алгоритам при дијагнозата на интерстициелните белодробни заболувања ќе даде насока на пулмоналниот радиолог да етаблира стандарди при наодот на интерстициелните пулмонални заболувања и скрининг протокол кај високо ризичната популација.

Досегашните наши податоци како и тие добиени во студијата ќе претставуваат значајна препорака во однос на пристапот и следењето на пациентите со инцидентен наод на интерстицијална пулмонална болест.

Податоците од студијата подобро ќе го информираат пулмологот за прецепцијата и значењето на СТ скрининг на пациентите со ризик од интерстицијална пулмонална фиброза.

Дијагностицирањето на раните стадиуми кај интерстицијална пулмонална фиброза и третманот со антифиброзна терапија ќе ја забават прогресијата на фиброзата кај пациенти со ИПФ и други форми на интерстицијална белодробна болест.

Компјутеризираната томографија со висока резолуција е метода на избор во раната детекција, дијагностицирањето и мониторингот на болните со интерстициелни белодробни болести. Голем број од нашите пациенти живеат во субстандардни социоекономски услови, а нивото на здравствената култура меѓу популацијата е ниска и тие често се јавуваат доцна на лекар, одбиваат хоспитализација, нередовно се контролираат и нерадо сакаат да бидат подложени на инвазивни интервенти процедури како што е белодробната биопсија. Поради тоа имаме голем број на пациенти во нашата студија кои се во 4 стадиум од болеста што не е вообичаено за поразвиените земји.

Потребна е информираност како меѓу пациентите, така и помеѓу здравствениот персонал за потребата од препознавање и навремен третман на овие интерстициелни болести, бидејќи нивното игнорирање доведува до тежок инвалидитет и морталитет меѓу пациентите, додека навремениот и ефикасен третман доведува до регресија на голем број болести состојби и ги зголемува годините на преживување.

Се јавува потреба за поголеми и посеопфатни мултицентични проекти и студии за да се види зошто саркоидозата во нашата земја е позастапена меѓу женската популација, наместо обратно како што е во други земји и кои се останатите причини за отривање на интерстициелните белодробни болести во понапреднати стадиуми. За дијагноза и третман на интерстициелните белодробни болести потребна е соработка меѓу пулмолозите, радиолозите, торакалните хирурзи и патохистолозите, заради неопходниот мултидисциплинарен пристап кон овие заболувања.

ХРЦТ е златен стандард и метода на избор во дијагностицирањето на ИББ во корелација со клиничката симптоматологија. Инвазивните дијагностички процедури како што е белодробната биопсија се избегнуваат дури и во високо развиените земји. За тоа има повеќе причини. Тоа се: ризикот од пнеумоторакс или

белодробно крварење кај веќе оштетено белодробие како сериозна компликација и дополнително нарушување на белодробната архитектура, неправилно земен материјал од неадекватно белодробно ткиво кое може да ја замаскира вистинската клиничка дијагноза. Кај одредени болести и при адекватно земен материјал (гранулом кај саркоидозата), патохистолошкиот наод може да биде непатогномоничен и дефинитивната дијагноза повторно да се потрпува исклучиво на радиолошкиот наод од ХРЦТ.

Дијагностицираните пациенти со рана фаза на заболувањето може да имаат бенефит и од немедицински третман (престанок на пушење, изложени на ризик фактори, професионални и тие на животната средина).

10. АНЕКС – ИНСТРУМЕНТИ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

- Анекс 1 – Прашалник за пациенти
- Анекс 2 – Формулар за ЦТ наод

ПРАШАЛНИК ЗА ПАЦИЕНТИ

1	Име и презиме			
2	Возраст			
3	Пол			
4	Место на живеење			
5	Професија			
6	Дали сте пушач?	Да	Не	
	➤ Дали сте биле пушач?	Да	Не	
	➤ Колку години сте пушеле?			
	➤ Пред колку години сте престанале да пушите?			
7	Број на претходни хоспитализации поради белодробна болест			
8	Дали имате близок во фамилија кој има белодробна болест?	Да	Не	
9	Дали имате кашлица?	Да	Не	
	➤ Колку месеци ви трае кашлицата?			
10	Опишете го интензитетот на кашлицата	блага	умерена	тешка
11	Дали кашлицата е	сува	продуктивна	
12	Дали имате потешкотии во дишењето (диспнеја)	Да	Не	
	➤ Колку месеци трае отежнатото дишење?			
13	m MRC скала			
	0	Потешкотии во дишењето (диспнеја) само кај напорни вежби		
	1	Диспнеја која се јавува при брзо одење на рамно или на блага угорнина		
	2	Оди побавно од другите луѓе на иста возраст по рамно, или мора да застане да земе воздух кога оди со сопствено темпо		
	3	Диспнеја кога оди по рамно неколку минути (90 метри)		
	4	Тешко дише и нема воздух дури за да излезе од домот или кога се облекува и соблекува		
14	Дали имате контакт со животни?	Да	Не	
	➤ Кој тип на животно?			
15	Дали сте имале труење со лекови, хемикалии, гасови?	Да	Не	
	➤ Доколку имал - со што?			
16	Дали имате други пропратни болести (коморбидитети)?			
17	Дали сте биле подложени на радијација и/или хемотерапија			
		Радијација	Хемотерапија	
18	Дали во домот имате влага или мувла?	Да	Не	
19	Дали сте алергични на нешто?	Да	Не	
	➤ Доколку одговорот е "Да" на што?			
20	Дали поради болеста чувствувате неспаност, страв и дали влијае на Вашиот социјален живот	Да	Не	

Формулар за дистрибуција на радиолошки HRCT наод кај интерстициелни промени во белите дробови

	Ретикуларни опацитети	Висока атенуација	Ниска атенуација	Заробен воздух
Горни и средни зони	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Долни зони	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Периферни Перибронхо Субплеврални <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Дистрибуција	Билатерална		Унилатерална	
Предоминантно базална и субплеврална	Да	Не	Да	Не
Субплеврална	Да	Не	Да	Не
Симетрична	Да	Не	Да	Не
Асиметрична	Да	Не	Да	Не
Хомогена	Да	Не	Да	Не
Хетерогена	Да	Не	Да	Не
Апикобазална	Да	Не	Да	Не
Субплеврално штедење	Да	Не	Да	Не

Присуство на дополнителен наод

Дифузно матно стакло	Да	Не
Резидуални зони на матно стакло	Да	Не
Тракциони бронхиектазии	Да	Не
Honeycombing (саќест аспект)	Да	Не
Бронхиолектазии / бронхиоцели	Да	Не
Ирегуларно септално задебелување	Да	Не
Консолидации	Да	Не
Нодуларни промени	Да	Не
Емфизем	Да	Не
Лимфаденопатија	Да	Не

11. ЛІТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society(ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161; 646-664
2. Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis; diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)* 2019; 74
3. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6(2):138-153
4. Mohning MP, Richards JC, Huie TJ, Idiopathic pulmonary fibrosis; the radiologists role in making the diagnosis. *Br J Radiol* 2019;92(1099)
5. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA, Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical and pathologic considerations. *RadioGraphics* 2009;29(1):73-87
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al, Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Clinical Practice Guideline, *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5);44-68
7. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L et al, Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT; a Position Paper from Fleischner Society, *lancer respire Med* 2020;8(7); 726-737
8. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al, A phase3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22); 2083-2092
9. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest radiograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Eng J Med* 1978;298
10. Lunge S, Walsh G, *Radiology of Chest Diseases*, 3rd edition, 2007; 16-21
11. Brownell R, Moua T, Henry TS et al, The use of pretest probably increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72(5); 424-429
12. Digumarthy S, Abbara S, Chung J. *Problem solving in chest imaging*. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2020

13. Silva CI, Muller NI, Lynch DA et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246(1);288-297
14. Craido E, Sanches M, Ramirez J et al. Pulmonary Sarcoidosis ; typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2010;30(6):1567-1586
15. Fisher A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46(4);976-987
16. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach in the Doagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *Radiology, pathology nad Clinical Correlation, AJR Am J Roentgenol* 2016;206(3);463-471
17. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society; glossary of term for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3);697-722
18. Putman RK, Gudmandessin G, Axelsson GT et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(2);175-183
19. Putman RK, Hatabu H, Araki T et al. Assotiation Between Interstitial Lung Abnormalities and All-CausevMortality; *JAMA* 2016;315(7):672-681
20. Podolnczuk AJ, Oelsner EC, BarrRG, et al. High attenuation areas on chest computed tomography in community-dwelling adults; the MESA study. *Eur Respir J* 2016;48(5):1442-1452
21. Tsushima K, Sone S, Yokoyama T, Suzuki T, Kubo K. The radiological patterns of interstitial changes at an early phase: over a 4-year follow-up. *Pespir Med* 2010;104(11);1712-1721
22. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal change secondary to cigarette smoking pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;186(3)643-651.
23. Hoyer N, Wille MMW, Thomsen LH et al. Interstitial lung abnormalities are associated with increased mortality in smokers. *Respir Med* 2018;136:77-82

24. Ash SY, Harmouche R, Ross JC, et al. The Objective Identification and Quantification of Interstitial Lung Abnormalities in Smokers. *Acad Radiol* 2017;24(8);941-946.
25. Duancic V. *Osnove histologije coveka*. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1978
26. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin j Med* 2001;68(9);782-785, 789-79.5
27. Lmper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25(1):53-64.
28. SulimanYA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonaru Function Test: High Rate of False Negative Results in the early Detection and Skreening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12);3256-3261.
29. Fischer A, AntoniouKM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46(4):976-987
30. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(5):525-533
31. Akira M, Yamamoto S, Yokoyama K, et al. Asbestosis: high-resolution CT pathologic correlation. *Radiology* 1990;176(2):389-394
32. Oksa P, Suorata H, Koskinen H, Zitting A, Nordman H. High-resolution computed tomography in the early detection of asbestosis. *IntArch Occup Environ Health* 1994;65(5);299-304
33. Hino T, Lee KS, Han J, Ishigami K, Hatabu H. Spectrum of Pulmonary Fibrosis from Interstitial Lung Abnormality to Ususal Interstitial Pneumonia: Importance of Identification and Quantification of Traction Bronchiectasis in Patient Management. *Korean J Radiol* 2020;21;196
34. Kazerooni EA. High- resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(3):501-519.
35. Kashiwabara K, Kohshi S. Additional computed tomography scans in the prome position to distinguish early interstitial lung disease from dependent density on helical computed tomography screening patient characteristics. *Respirology* 2006; 11(4);482-487

36. Arakawa H, Niimi H, Kurihara Y, Nakajima Y, Webb WR. Expiratory high-resolution CT: Diagnostic value in diffuse lung diseases. *AJR Am J Roengenol* 2000;175(6):1537-1543
37. Silva CIS, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis; spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roengenol* 2007;188(20):334-344
38. Hida T, Nishino M, Hino T, et al. Traction Bronchiectasis/Bronchiolectasis is Associated with Interstitial Lung Abnormality Mortality. *Eur J Radiol* 2020; 129:109073
39. Hata A, Schiebler ML, Lynch DA, Hatabu H. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art, RSNA, *Radiology* 2021; 301:19-34
40. Hobbs S, Chung JH, Leb J, Joslin KK, Lynch DA. Practical Imaging Interpretation in Patients Suspected of Naving Idiopathic pulmonary Fibrosis: *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2021;3(1): e 200279
41. Qubo AA, Capaccione KM, Bernstein EJ, Padilla M, Salvatore M. The Role of Radiology in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease, Review; *Frontiers in Medicine*, 2022
42. Ledda RE et al. Interstitial lung abnormalities: new insights between theory and clinical practice: *Insights into Imaging* ,2022 13:6
43. Wuyts WA et all. Differential diagnosis of ususal interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? ; *European Respiratory Reviev* 2014 23: 308-319
44. Sverzellati N. Hihghlights of HRCT imaging in IPF. *Respiratory research* 2013;14 (Suppl 1): 1-11
45. Chae JK, Jin YG, Goo MJ, Chung JM. Interstitial lung Abnormalities: What Radiologist Should Know: *Thoracic Imaging, Korean J Radiol* 2021;22(3): 454-463
46. Oliviera SD, Filho JAA, Paiva AFL, Ikari ES, Chate RC, Nomura CH. Iinterstitial pneumonias: review of the latest American thoracic society/European society classiifcation. *Radiol Bras.2018 Sept-Oct;5195): 321-327*
47. Mink SN, Maycher B. Comparatice manifestation and diagnostic accuracy of the high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.2012 Sep,18(5):530-4*

48. Yoo H, Hino T, Hwang J, Franks TJ, Han J, Im Y, Lee HY, Chung MP, Hatabu H, Lee KS. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *European Journal of Radiology Open* 9 (2022), Review Article
49. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, Noth I, Lynch D, Strek ME. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR*; 210, February 2019, 307-313
50. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. State of the art review *BMJ* 2022;377: e066354
51. Bois R, King Jr TE. Challenges in pulmonary fibrosis.5: The NSIP/UIP debate. *Thorax* 2007 Nov; 62(11): 1008-1012
52. Johkoh T. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia: Is Differentiation Possible by High-Resolution Computed Tomography? *ScienceDirect: Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Volume 35, Issue 1, February 2014, Pages 24-28*
53. Soyseth V, Aalokken TM, Mynarek G, Naalsund A, Strom EH, Scott H, Kolbenstvedt A. Diagnosis of biopsy verified usual interstitial pneumonia by computed tomography. *ScienceDirect: Respiratory medicine Volume 109, Issue 7, July 2015, Pages 897-903*
54. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WDT, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson JC, Ryu HJ, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017 Published Online November 15, 2017
55. Raghu G, Collard HR, Egan JJ. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6):788-824
56. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema; thin-section CT findings. *Radiology*. 2009;251(1):271-9.
57. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax*. 2011;66(3):226-31.

58. Walsh SLF, Richeldi L. Subclinical interstitial lung abnormalities: lumping and splitting revised. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:121-123
59. Diagnostic HRCT criteria for usual interstitial pneumonia (UIP) pattern – ATS/ERS/JRS/ALAT (2018)
60. Qubo AA, Capaccione KM, Bernstein EJ, Padilla M, Salvatore M. The role of Radiology in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Frontiers in Medicine*. January 2022, Vol 8, Article 679051
61. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older; incidence, prevalence and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. (2014) 2:566-72.
62. Ebner L, Christodoulidis S, Stathopoulos T, Geiser T, Stalder O, Limacher A, et al. Meta – analysis of the radiological and clinical features of usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Plos ONE* (2020) 15: e0226084
63. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*.(2019) ,16:580-8.
64. JH Chung, CWCox, SM Montner, A Adegunsoye, JM Oldham, AN Husain, R Vij, I Noth, DA Lynch, ME Streck. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJR*:210, February 2018
65. Takeshi J. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia: Is Differentiation Possible by High-Resolution Computed Tomography? *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, Volume 35, Issue 1, February 2014, 24-28
66. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1338-1347
67. Chaudhury, Maheswar, Kishore H, Lingam E, Likhitha P, Kinkar A. Spectrum of High-Resolution Computed Tomography Pattern in Lungs in Patients with Connective Tissue Disorders. *Annals of African Medicine* 22(3): p 246-251, Jul-Sep 2023
68. Peeyush KD, Sarvinder S, Megha J, Satyendra NS, Rajat KS. Thoracic sarkoidosis: Imaging with High Resolution Computed tomography, 2017, original article, 1-4.

-
69. Criado E, Sanchez M, Ramirez J, Arguis P et al. Pulmonary Sarcoidosis: Manifestation of High Resolution CT with Pathologic Correlation, *Chest Imaging*, 2010, 1567- 1569.
 70. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007; 28: 102-120.
 71. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest Imaging. *Clin Chest Med* 2015;36(4):603-619
 72. Webb WR, Higgins CB. Thoracic imaging, 2nd Edition. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
 73. Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1): 45-53.
 74. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1): 54-62.
 75. Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity and corticosteroid therapy. *Chest*. 2002;121(1): 32-39.
 76. Avital M, Halpern IH, Deeb M, Izbicki G. Radiological findings in sarcoidosis. *IMAJ*. 2008;10: 572-574.
 77. Ortega IH, Gonzales LL. Update thoracic sarcoidosis. *Radiologia* 2011;53(5): 443-448.
 78. Al Jahdali, Rajiah P, Koteyar SS. Atypical Radiological manifestation of thoracic sarcoidosis: A review and pictorial essay. *Annals of Thoracic Medicine*. 2013;8(4): 186-196.
 78. Malaisamy S, Dalal B, Bimenyuy C, Soubani AO. The clinical and radiologic features of nodular pulmonary sarcoidosis. *Lung*. 2009;187:9-15.
 79. Davies CW, Tasker AD, Padley SP, Davies RJ, Gleeson FV. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: Correlation with lung function. *Clin Radiol*. 2000;55(3):217-221.
 80. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest imaging. *Clin Chest Med* 2015;36(4): 603-619.

81. Martin SG, Kronek LP, Valeyre D, Brauner N, Brillet PY, Nunes H, et al. High-resolution computed tomography to differentiate chronic diffuse interstitial lung diseases with predominant ground-glass pattern using logical analysis of data. *eur Radiol*. 2010;20:1297- 1310.
82. Armengol G, Bernet J, lahaxe L, Levesque H, Marie I. Uncommon manifestation revealing sarcoidosis. *Rev Med Interne* 2009;30:53-37.
83. Brent P. Little: Sarcoidosis: Overview of Pulmonary Manifestation and Imaging. *Seminars in Radiology*, Elsevier 52-64, 2015hest.09-0444, Nov 2009
84. KIM JE, Callard RH, King ET JR. Rheumatoid Arthritis- Associated Interstitial Lung Disease. Doi 10.1378/c
85. Rosen Y: Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:36-52, 2007
86. Statement of sarcoidosis: Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders(WASOG) adopted by theATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Am J Crit Care Med* 160:736-755, 1999
87. Muller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G: Sarcoidosis, *Presse Med* 41:e275-e287, 2012
88. Baughman RP, Culver DA, Judson MA: A concise review of pulmonary sarcoidosis, *Am J Respir Crit Care Med* 183:573-581, 2011
89. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, et al: Thoracic sarcoidosis: Radiologic-pathologic correlation, *Radiographics* 15;421-437, 1995
90. Valcyre D, Prasse A, Nunes H et al: Sarcoidosis, *Lancet* 383:1155-1167, 2014
91. Nishino M, Lee KS, Itoh H, et al: The spectrum of pulmonary sarcoidosis: Variations of high- resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *Eur J Radiol* 73:66-73, 2010
92. DeRemee RA: The roentgenographic staging of sarcoidosis. Historic and contemporary perspectives. *Chest* 83: 128-133, 1983
93. Nitter L: Changes in the chest roentgenogram in Boeck's sarcoid of the lungs; a study of the course of the disease in 90 cases. *Acta Radiol Suppl* 105:1-202, 1953
94. Wurm K, Reindell H, Heilmeyer L: *Der Lungenboeck in Rontgenbild*. Stuttgart, Germany: Thieme, 1958

95. Patil SN, Levin DL: Distribution of thoracic lymphadenopathy in sarcoidosis using computed tomography. *J Thorac Imaging* 14: 114-117, 1999
96. Ors F, Gumus S, aydogan M, et al: HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests. *Multidiscip Respir Med* 8:1-8, 2013
97. Rockoff SD, RohatgiPK: Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *Am J Roengenol* 144:513-528, 1985
98. Nishimura K, Itoh H, Kataichi M, et.al: Pulmonary sarcoidosis: Correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 189: 105-109, 1993
99. Nakatsu M, hatabu H, Morikawa K, et al: Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *Am J Roentgenol* 178: 1389-1393, 2002
100. Heo JN, Choi YW, Jeon SC, et al: Pulmonary tuberculosis: Another disease showing clusters of small nodules, *Am J Roentgenol* 184:639-642, 2005
101. Mizuki N, Karen SL, Harumi I, Hiroto H: The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variants and high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. *European Journal of Radiology* 73; 66-73, 2010
102. Wilson AG, Hansel DM. immunologic diseases of the lung. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, editors. *Imaging of the diseases of the chest*. 3rd ed. NW, London: Mosby; 2000.p. 637-88
103. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. *High-resolution CT of the lung*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000
104. Itoh H, Nishino M, Hatabu H. Architecture of the lung: morphology and function. *J Thorac Imaging* 2004; 19:221-7
105. Herraes O, Lopez LG: Update thoracic sarcoidosis. *Radiologija, Elsevier Doyma*, 2011;53: 434-48
106. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years observation. *Br Med J*. 1961;2:1165-72
107. Lynch JP. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24: 393-418
108. Wells A. High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15: 140-6
109. Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. long-term follow-up CT evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2005; 127: 185-91

110. Herraез I. Enfermedad pulmonary infiltrativa difusa. In: Medica Panamericana SA, editor. Radiologia Esencial. Madrid; 2010. P. 118-34
111. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King Jr TE, Travis WD. American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics* 2015;35:1849–71.
112. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, Yoshida M, Odashima K, Horikiri T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm Med* 2019;19:10.
113. Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): A pictorial review. *Br J Radiol* 2017;90:20160723.
114. Christopher Kloth, Wolfgang Maximilian Thaiss, Meinrad Beer, Hans Bösmüller, Karolin Baumgartner, Jan Fritz, Marius Horger. A pictorial essay. The many faces of cryptogenic organizing pneumonia (COP). *Journal of Clinical Imaging Science* 2022.12(29)
115. Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA, et al. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 1987; 162:151–156
116. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR* 1994; 162:543–546
117. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR* 1990; 154:983–987
118. Akira M, Yamamoto S, Sakatani M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. *AJR* 1998; 170:291–295
119. D.M. Hansell, A.A. Bankier, H. MacMahon, T.C. McLoud, N.L. Müller, J. Remy Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging *Radiology*, 246 (3) (2008), pp. 697-722
120. M. Baque-Juston, A. Pellegrin, S. Leroy, C.H. Marquette, B. Padovani. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagnostic and Interventional Imaging*. Volume 95, Issue 9, September 2014, Pages 771-777
121. E. Marchiori, G. Zanetti, D.L. Escuissato, A.S. Souza Jr., S. Meirelles Gde, J. Fagundes, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients *Chest*, 141 (5) (2012), pp. 1260-1266

- 122.E. Marchiori, G. Zanetti, K.L. Irion, L.F. Nobre, B. Hochegger, A.D. Mançano, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia
- 123.Dhamija E, Weerakkody Y, Mayock P, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 25 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-7109>
- 124.G. Marques, T. Annweiler, D. Raoux, O. Tiffet, J.M. Vergnon, L. Bertoletti Nodular presentation of a cryptogenic organizing pneumonia *Rev Pneumol Clin*, 67 (5) (2011), pp. 314-317
- 125.M. Ujita, E.S. Renzoni, S. Veeraraghavan, A.U. Wells, D.M. Hansell Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT *Radiology*, 232 (2004), pp. 757-761
- 126.B.J. Robertson, D.M. Hansell Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies *Eur Radiol*, 21 (2011), pp. 2244-2254
- 127.Lebargy F, Picard D, Hagenburg J, Toubas O, Perotin JM, Sandu S, Deslee G, Dury S. Micronodular pattern of organizing pneumonia: Case report and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5788
- 128.Chandra D, Maini R, Hershberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874/>
- 129.Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:401-411
- 130.American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304
- 131.Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonitis and other diffuse parenchymal lung diseases. In: *Atlas of nontumor pathology non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract*. Washington, DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology, 2002: 115-123
- 132.Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:952-958

133. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004; 116:662-668
134. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Christopher J. Ryerson, Jeffrey L. Myers, Michael Kreuter, Martina Vasakova, Elena Bargagli, Jonathan H. Chung, Bridget F. Collins, Elisabeth Bendstrup, Hassan A. Chami, Abigail T. Chua, Tamera J. Corte, Jean-Charles Dalphin, Sonye K. Danoff, Javier Diaz-Mendoza, Abhijit Duggal, Ryoko Egashira, Thomas Ewing, Mridu Gulati, Yoshikazu Inoue, Alex R. Jenkins, Kerri A. Johannson, Takeshi Johkoh, Maximiliano Tamae-Kakazu, Masanori Kitaichi, Shandra L. Knight, Dirk Koschel, David J. Lederer, Yolanda Mageto, Lisa A. Maier, Carlos Matiz, Ferran Morell, Andrew G. Nicholson, Setu Patolia, Carlos A. Pereira, Elisabetta A. Renzoni, Margaret L. Salisbury, Moises Selman, Simon L. F. Walsh, Wim A. Wuyts, Kevin C. Wilson. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. (2020) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.202005-2032ST
135. Weerakkody Y, Vadera S, Kumar K, et al. Hypersensitivity pneumonitis. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-17181>
136. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199:123-128
137. C. Isabela S. Silva, Andrew Churg, and Nestor L. Müller. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *AJR* Volume 188, Issue 2 <https://doi.org/10.2214/AJR.05.182>
138. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:475-478
139. Weerakkody Y, Hacking C, Knipe H, et al. Hot tub lung. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-25898>
140. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, Kim JS, Kwon WJ. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007 May-Jun;27(3):617-37; discussion 637-9. doi: 10.1148/rg.273065051. PMID: 17495282.
141. Gaillard F, El-Feky M, Feger J, et al. Eosinophilic lung disease. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-1289>

142. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, Yoshinaga T, Kiyama T, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000 Sep;216(3):773-80. doi: 10.1148/radiology.216.3.r00se01773. PMID: 10966710.
143. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:142–147
144. Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, et al. Acute eosinophilic pneumonia: thin-section CT findings in 29 patients. *Eur J Radiol* 2008; 65:462–467
145. Turner-Warwick M, Assem ES, Lockwood M. Cryptogenic pulmonary eosinophilia. *Clin Allergy* 1976; 6:135–145
146. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia: a report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:154–162
147. Bernhaim A, McCloud T. A Review of Clinical and Imaging Findings in Eosinophilic Lung Diseases. *AJR* 2017; 208:1002–1010 0361–803X/17/2085–1002
148. Weerakkody Y, Yap J, Hacking C, et al. Lymphoid interstitial pneumonia. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-8000>
149. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias-clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199 (4): W464-76.
150. Dähnert W. *Radiology Review Manual*. Lippincott Williams & Wilkins. (2011) ISBN:1609139437
151. Lymphoid Interstitial Pneumonia A Narrative Review - doi:10.1378/chest.122.6.2150
152. Honda O, Johkoh T, Ichikado K et-al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173
153. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA et-al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999;212 (2): 567-72.
154. S-I. Cha, M. B. Fessler, C. D. Cool, M. I. Schwarz, K. K. Brown. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *European Respiratory Journal* 2006 28: 364-369; DOI: 10.1183/09031936.06.00076705
155. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuses infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physical correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg*. 1980; 30:411–426. doi: 10.1016/S0003-4975(10)61291-X.

156. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006;27: 1272–1285. doi: 10.1183/09031936.06.00024004.
157. Weitzman S, Egeler M (2010) *Histiocytic disorders of children and adults: basic science, clinical features and therapy*, 1st edn. Cambridge University Press, Cambridge, pp 175–224
158. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Borders R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2006;16: 2463–70. doi: 10.1007/s00330-006-0340-0
159. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of the disease. *Chest.* 2003; 123:1673–1683. doi: 10.1378/chest.123.5.1673.
160. Suri HS, Yi ES, Novakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:16. doi: 10.1186/1750-1172-7-16.
161. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med.* 2002; 346:484–90. doi: 10.1056/NEJMoa012087.
162. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocyte society. *Eur J Cancer.* 2003; 39:2341–8. doi: 10.1016/S0959-8049(03)00672-5
163. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Veleire D, Battesti JP, Hance AJ. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:2007–2010. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9709026
164. Diamantea F, Mermingis D, Roussou T et al (2007) Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: clinical and laboratory findings in 11 Greek patients and review of the literature. *Pneumon* 20:73–82
165. Westerlaan HE, van der Valk PD. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Neth J Med.* 2002; 60:320–326.
166. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Huriyama T. Respiratory failure research group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med.* 2001; 40:998–1003. doi: 10.2169/internalmedicine.40.998.
167. David P, Naidich, Nestor L, Müller, W, Richard Webb. *Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax.* (2007) ISBN: 9780781757652

168. Brauner M, Grenier P, Tijani K, Battesti J, Valeyre D. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: Evolution of Lesions on CT Scans. *Radiology*. 1997;204(2):497-502. doi:10.1148/radiology.204.2.9240543
169. Abbott G, Rosado-de-Christenson M, Franks T, Frazier A, Galvin J. From the Archives of the AFIP. *Radiographics*. 2004;24(3):821-41. doi:10.1148/rg.243045005
170. Maller V, Abrahamyan D, Weerakkody Y, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 29 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-5018>. DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-5018>
171. Gaillard F, Silverstone L, Röhrich S, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 29 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-6533>
172. Attili A, Kazerooni E, Gross B, Flaherty K, Myers J, Martinez F. Smoking-Related Interstitial Lung Disease: Radiologic-Clinical-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2008;28(5):1383-96; discussion 1396. doi:10.1148/rg.285075223
173. Heyneman L, Ward S, Lynch D, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller N. Respiratory Bronchiolitis, Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease, and Desquamative Interstitial Pneumonia: Different Entities or Part of the Spectrum of the Same Disease Process? *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1617-22. doi:10.2214/ajr.173.6.10584810
174. Katzenstein A & Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1301-15. doi:10.1164/ajrccm.157.4.9707039
175. Mavridou D & Laws D. Respiratory Bronchiolitis Associated Interstitial Lung Disease (RB-ILD): A Case of an Acute Presentation. *Thorax*. 2004;59(10):910-1. doi:10.1136/thx.2003.011080
176. Park J, Brown K, Tuder R, Hale V, King T, Lynch D. Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease: Radiologic Features with Clinical and Pathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(1):13-20. doi:10.1097/00004728-200201000-00003
177. Dennis E. Niewoehner obituary. *Star Tribune*. <https://www.startribune.com/obituaries/detail/0000367137/>

178. Niewoehner D, Kleinerman J, Rice D. Pathologic Changes in the Peripheral Airways of Young Cigarette Smokers. *N Engl J Med.* 1974;291(15):755-8.
179. Krishnan J, Voelker H, Connett J et al. Effect of Daily Azithromycin Therapy and Adherence on Readmission Risk in COPD. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1801377. doi:10.1183/13993003.01377-2018
180. Chakraborty RK, Basit H, Sharma S. Desquamative Interstitial Pneumonia. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526079/>
181. Gaillard F, Knipe H, Rock P, et al. Desquamative interstitial pneumonia. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 29 Jan 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-6537> DOI:<https://doi.org/10.53347/rID-6537>
182. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2011 Mar;58(4):509-16. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03649.x. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20854463.
183. Naidich DP, Srichai MB, Krinsky GA. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. Lippincott Williams & Wilkins. (2007) ISBN:0781757657
184. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1993 Jun;187(3):787-90. doi: 10.1148/radiology.187.3.8497631. PMID: 8497631
185. Freed JA, Miller A, Gordon RE, Fischbein A, Kleinerman J, Langer AM. Desquamative interstitial pneumonia associated with chrysotile asbestos fibres. *Br J Ind Med.* 1991 May;48(5):332-7. doi: 10.1136/oem.48.5.332. PMID: 1645584; PMCID: PMC1012043.
186. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev.* 2013;22 (128): 117-23. doi:10.1183/09059180.00005812
187. <https://frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1296890/full>
188. Dack E, Christe A, Fontanellaz M, Brigato L, Hevenhagen TJ, Peters AA, Huber TA, Hoppe H, Mougjakakou S, Ebner L. Artificial Intelligence and Interstitial Lung Disease, *invest Radiol.* 2023 Aug; 58(8): 602-609

- 189.<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37720-5>. Mei X, Liu Z, Singh A, Lange M, Boddu P, Gong XJ, Lee J, DeMarco C, Cao C, Joy M, Dua S, Bernheim A, Chung M, Deyer T, Jacobi A, Padilla M, Fayad AZ, Yang J. Interstitial lung disease diagnosis and prognosis using an AI system integrating longitudinal data. April 2023
- 190.Doi: 10.1259/bjr.20180416. Will machine learning edn the viability of radiology as a thriving medical speciality?. Chan S, Siegel LE. October 30, 2018