

Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких

А.Х.Семенова, Н.Н.Макарьянц, Л.Н.Лепеха, Е.И.Шмелев, И.В.Сивокосов, Н.Г.Демьяненко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Семенова Асият Хызыровна – аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: asuta.89@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-0145-7622>)

Макарьянц Наталья Николаевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, заведующая 2 терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Лепеха Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, руководитель отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6894-2411>)

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Сивокосов Илья Владимирович – к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением клинично-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Демьяненко Наталья Геннадьевна – к. м. н., младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4776-189x>)

Резюме

Целью данного исследования явилось определение частоты выявления, клинических и морфологических особенностей лимфаденопатии средостения (ЛС) у больных саркоидозом органов дыхания (СОД), диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) и экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 278$) с установленными диагнозами СОД, ДТЛ и ЭАА. У всех больных определялись показатели кумулятивного индекса, проводились исследование клинического анализа крови, функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, коэффициента диффузии. Выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки и морфологическое исследование биопсии лимфатических узлов (ЛУ) средостения. **Результаты.** Среди больных СОД ($n = 176$) наблюдались лица с впервые выявленным ($n = 72$) и рецидивирующим ($n = 104$) заболеванием. ЛС наблюдалась в 95 % случаев, затрагивала бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные и парааортальные группы; размеры внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) составляли $20,0 \pm 1,9$ мм. Морфологически установлены эпителиоидноклеточные гранулемы (ЭГ) без некроза, не сливающиеся между собой, при рецидивирующем течении определялись на фоне фиброза. У пациентов с ДТЛ ($n = 41$) отмечалось подострое ($n = 28$) и хроническое ($n = 13$) течение заболевания. При подостром течении ДТЛ в 28,6 % случаев наблюдалась ЛС паратрахеальной и бифуркационной групп (размеры ВГЛУ – $13,1 \pm 0,3$ мм), при хроническом – увеличение паратрахеальных и бронхопульмональных ЛУ (7,7 % случаев). Гистологически верифицированы ЭГ с некрозом и тенденцией к сливанию; воспалительный процесс затрагивал капсулу ЛУ и мог переходить на жировую клетчатку. У пациентов с ЭАА ($n = 76$) отмечено острое ($n = 10$), подострое ($n = 38$) и хроническое ($n = 28$) течение заболевания. При остром течении ЭАА в 20 % случаев наблюдалась гиперплазия до $13,5 \pm 0,6$ мм ВГЛУ бифуркационной и трахеобронхиальной групп. Морфологически выявлялась фолликулярная гиперплазия с расширением и отеком герминативных центров. При подостром течении ЭАА в 46 % случаев отмечалось увеличение до $13,6 \pm 0,6$ мм ВГЛУ бифуркационной и бронхопульмональной групп. Морфологически выявлялось формирование гистиоцитарно-макрофагальных гранул без эпителиоидных клеток и отложения депозитов в зонах скопления плазматических клеток. При хроническом ЭАА ЛС бронхопульмональной и паратрахеальной групп выявлена в 17,8 % случаев (увеличение ЛУ до $11 \pm 0,9$ мм). Морфологически отмечено формирование диффузного и очагового фиброза и гиалиноза. **Заключение.** ЛС наблюдается при всех исследованных гранулематозных заболеваниях легких, однако частота и степень ее выраженности, состав вовлекаемых групп ВГЛУ и характер морфологических изменений различен, что возможно использовать в диагностике.

Ключевые слова: лимфаденопатия средостения, саркоидоз органов дыхания, экзогенный аллергический альвеолит, диссеминированный туберкулез легких, клиническая картина, гистология.

Для цитирования: Семенова А.Х., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И., Сивокосов И.В., Демьяненко Н.Г. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 685–694. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-685-694

Clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy in granulomatous pulmonary diseases

Asiyat H. Semenova, Natal'ya N. Makar'yants, Larisa N. Lepel'ka, Evgeniy I. Shmelev, Ilya V. Sivokozov, Natal'ya G. Dem'yanenko

Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis": Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Asiyat H. Semenova, post-graduate student in the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: asuta.89@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-0145-7622>)

Natal'ya N. Makar'yants, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Scientist in the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Head of the 2nd Therapeutical Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Larisa N. Lepkha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6894-2411>)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Il'ya V. Sivokozov, Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopy Unit of Clinical Diagnostic Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Natal'ya G. Dem'yanenko, Candidate of Medical Sciences, Junior Research Fellow of the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4776-189x>)

Abstract

The purpose of this study was to determine detection rate and clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy (ML) in patients with respiratory system sarcoidosis (RSS), disseminated pulmonary tuberculosis (DPT) and exogenic allergic alveolitis (EAA). **Materials and methods.** Patients ($n = 278$) with established diagnosis RSS, DPT, EAA were investigated. The cumulative index parameters were determined, hematology test, assessments of pulmonary function, diffuse lung capacity, diffusion coefficient were performed in all patients. Computed tomography of chest organs and morphologic examination of mediastinal lymph node (LN) biopsy were performed. **Results.** Subjects with newly diagnosed ($n = 72$) and recurrent ($n = 104$) disease were observed among patients with RSS ($n = 176$). ML was observed in 95% of cases, involved bronchopulmonary, bifurcation, paratracheal and paraaortal groups; dimensions of intrathoracic LN (ITLN) were 20.0 ± 1.9 mm. Epitheliocellular granulomas (EG) without necrosis, not fusing with each other, were established morphologically; they were determined in recurrent disease course in association with background fibrosis. In patients with DPT ($n = 41$), subacute ($n = 28$) and chronic ($n = 13$) disease course was noted. With subacute course of DPT in 28.6% of cases, ML of paratracheal and bifurcation groups (dimensions of ITLN – 13.1 ± 0.3 mm) was observed, with chronic course – the enlargement of paratracheal and bronchopulmonary LN (7.7% of cases). EG with necrosis and tendency to fusion was verified histologically; inflammatory process involved LN capsule and could be spread to fatty tissue. In patients with EAA ($n = 76$), acute ($n = 10$), subacute ($n = 38$) and chronic ($n = 28$) disease courses were observed. With acute EAA course, hyperplasia of ITLN of bifurcation and tracheo-bronchial groups up to 13.5 ± 0.6 mm was observed in 20% of cases. Follicular hyperplasia with widening and edema of hermitative centers was observed at morphological investigation. With subacute EAA course, increased ITLN in bifurcation and broncho-pulmonary groups up to 13.6 ± 0.6 mm were observed in 46% of cases. Formation of histiocytic-macrophagal granulomas without epithelioid cells and deposit precipitation in the plasma cell aggregation areas was found at morphological evaluation. With chronic EAA, ML in broncho-pulmonary and paratracheal groups was detected in 17.8% of cases (enlargement of LN up to 11 ± 0.9 mm). The formation of diffuse and focal fibrosis and hyalinoses was noted morphologically. **Conclusion.** ML is observed in all granulomatous pulmonary diseases studied, however its rate and severity, composition of involved ITLN groups and character of morphological changes is different which is possible to use in diagnostics.

Key words: mediastinal lymphadenopathy, respiratory sarcoidosis, exogenic allergic alveolitis, disseminated pulmonary tuberculosis, clinical presentation, histology.

For citation: Semenova A.H., Makar'yants N.N., Lepkha L.N., Shmelev E.I., Sivokozov I.V., Dem'yanenko N.G. Clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy in granulomatous pulmonary diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 685–694 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-685-694

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака – наличия гранул, определяющих клинико-морфологическую сущность каждой болезни [1]. Среди гранулематозных заболеваний легких лимфаденопатия средостения (ЛС) наблюдается особенно часто при саркоидозе органов дыхания (СОД), реже – при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ). При экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА) литературные данные о гиперплазии лимфатических узлов (ЛУ) средостения единичны [2, 3]. При этом значительные трудности в дифференциальной диагностике легочных гранулематозов обусловлены отсутствием четких патогномоничных симптомов и неспецифичностью клинических проявлений. Наиболее информативным и часто используемым для этих целей неинвазивным методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК), однако его

применения для установления окончательного диагноза часто недостаточно. Для назначения адекватного лечения необходима морфологическая верификация особенностей воспалительного процесса. Поскольку клинико-рентгенологические проявления данных заболеваний разнообразны, зачастую схожи и зависят от варианта течения и развития болезни, число диагностических ошибок остается высоким (по разным данным – от 30 до 70 %) [4, 5]. До сих пор нет единого мнения о частоте выявления и характере рентгеноморфологических изменений внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) при этих нозологиях, что необходимо для оптимизации дифференциальной диагностики в клинической практике.

Целью данного исследования явилось определение частоты выявления, клинико-рентгенологических и морфологических изменений ВГЛУ у больных СОД, ДТЛ и ЭАА.

Материалы и методы

Проанализирована частота выявления ЛС у пациентов ($n = 293$), госпитализированных в Федеральное

государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в 2013–2018 гг., у которых на основании клиничко-рентгенологических, лабораторных и морфологических исследований диагностированы СОД, ДТЛ и ЭАА. Помимо осмотра, тщательного сбора анамнеза и физикального исследования, у всех пациентов определялись показатели функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), коэффициента диффузии (DL_{CO} / VA), клинического анализа крови, выполнялась КТВР ОГК. Клиническая картина оценивалась с помощью кумулятивного индекса (КИ), являющегося интегральной цифровой индексацией выраженности симптомов (одышки, кашля, интоксикации), оцененной в баллах. Кроме того, у большей части пациентов проведено морфологическое исследование материалов ЛУ средостения, полученных при помощи эндоскопических или хирургических методов. Полученные образцы ВГЛУ фиксировались в 10%-ном растворе забуференного формалина (рН 7,2–7,4), обезвоживались в спиртах восходящей окраски и заключались в парафин. Полученные на микротоме срезы толщиной 3–4 мкр окрашивались гематоксилином и эозином и использовались для гистологического исследования материала биоптатов ВГЛУ.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы *Statistica 10*.

Результаты и обсуждение

Наиболее многочисленную группу наблюдений (1-ю; $n = 176$) составили пациенты с СОД (генерализованным саркоидозом или саркоидозом ВГЛУ и легких). Они были разделены на 2 подгруппы: 1А – пациенты с впервые выявленным СОД; 1Б – с рецидивирующим течением заболевания.

Как видно из полученных данных (табл. 1), в подгруппе лиц с впервые выявленным СОД преобладали женщины – 55,5 %, мужчин было несколько меньше – 44,5 %. Аналогичная ситуация прослеживалась в подгруппе с рецидивирующим СОД, где женщины составляли 72,1 %, а мужчины – только 27,9 %.

Средний возраст больных составлял $46,2 \pm 4,2$ года (16–78 лет). Подгруппу с впервые выявленным СОД составили в основном (47,2 %) больные в возрасте 18–39 лет, тогда как в подгруппе с рецидивирующим течением болезни преобладали лица (58,6 %) более старшего возраста – 40–59 лет. Длительность заболевания в подгруппе 1А составила $4,1 \pm 0,4$ мес., в подгруппе 1Б – $19,0 \pm 3,9$ мес.

Пациентов с рецидивирующим течением СОД беспокоили в основном одышка и кашель, что проявлялось более высоким значением КИ по сравнению с больными с впервые выявленным саркоидозом, где чаще наблюдался интоксикационный синдром (лихорадка, слабость, недомогание). Однако при сравнительном анализе лабораторных и функциональных показателей у пациентов между двумя подгруппами достоверных различий не выявлено (см. табл. 1, 2).

ЛС в группе больных СОД наблюдалась в 95 % случаев и не зависела от характера течения заболевания. Аналогичные результаты получены в ряде клиничко-рентгенологических исследований [6–8]. Согласно полученным данным, увеличенные ВГЛУ при СОД в среднем достигают $20,0 \pm 1,9$ мм, затрагивая бронхопальмональные, бифуркационные, паратрахеальные и парааортальные группы. При впервые выявленном СОД фолликулярная структура ЛУ обычно не сохраняется, лимфоидная ткань в значительной степени редуцируется и замещается многочисленными округлыми эпителиоидноклеточными гранулемами (ЭГ) без некроза с единичными

Таблица 1
Клиничко-лабораторные показатели у пациентов с саркоидозом органов дыхания
Table 1
Clinical and laboratory indicators in patients with pulmonary sarcoidosis

СОД	КИ, баллы	Клинический анализ крови			
		лейкоциты, $10^9 / л$	палочкоядерные, %	эозинофилы, %	СОЭ (W), мм / ч
Впервые выявленный ($n = 72$)	$0,9 \pm 0,1^*$	$7,1 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$	$25,5 \pm 3$
Рецидивирующего течения ($n = 104$)	$1,4 \pm 0,1$	$7,5 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	$22,7 \pm 1,7$

Примечание: СОД – саркоидоз органов дыхания; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену; * – различия статистически достоверны в сравнении с группой больных с рецидивирующим течением саркоидоза ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with recurring sarcoidosis.

Таблица 2
Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с саркоидозом органов дыхания; %_{доаж}
Table 2
Functional indicators in patients with pulmonary sarcoidosis; %

СОД	ЖЕЛ	ОФВ ₁	Индекс Тиффно	DL_{CO}	DL_{CO} / VA
Впервые выявленный ($n = 72$)	$96,1 \pm 2,0$	$93,5 \pm 2,3$	$98,6 \pm 1,5$	$77,6 \pm 1,6$	$86,7 \pm 1,3$
Рецидивирующего течения ($n = 104$)	$96,8 \pm 2,0$	$90,6 \pm 2,1$	$97,3 \pm 1,2$	$75,9 \pm 1,7$	$85,3 \pm 1,6$

Примечание: СОД – саркоидоз органов дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} / VA – коэффициент диффузии.

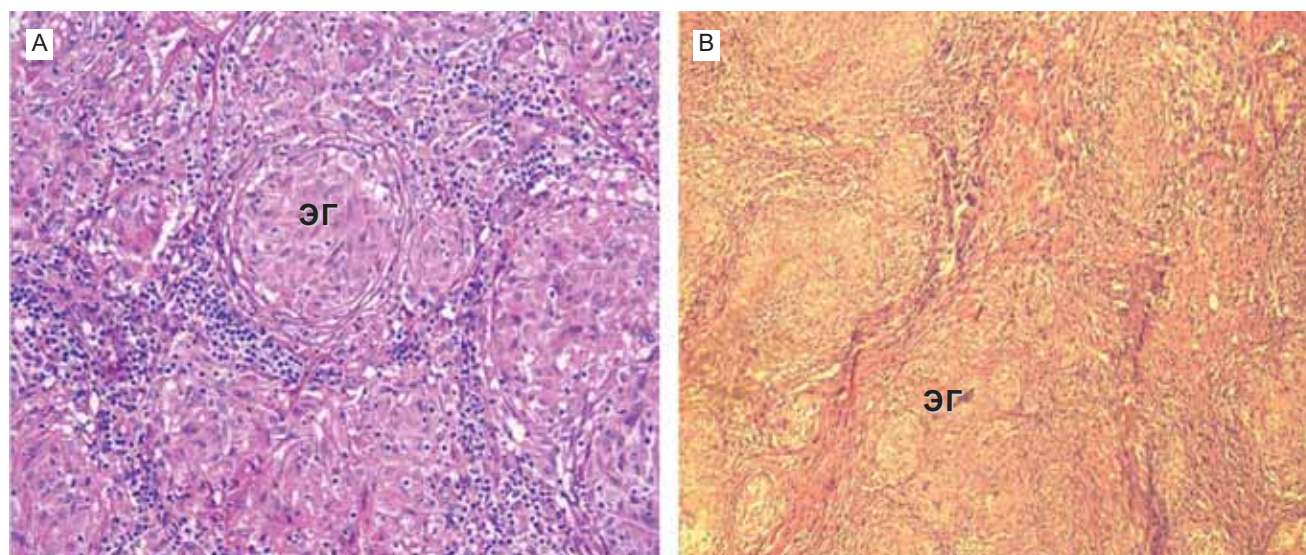


Рис. 1. Саркоидоз органов дыхания: А – эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, окруженные ободком из элементов соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином); $\times 360$; В – отдельные эпителиоидноклеточные гранулемы на фоне диффузного фиброза; окраска по Ван Гизону; $\times 220$

Примечание: ЭГ – эпителиоидноклеточные гранулемы.

Figure 1. Pulmonary sarcoidosis: A, epithelioid cell granulomas without necrosis surrounded by connective tissue elements, hematoxylin and eosin staining, $\times 360$; B, separate epithelioid cell granulomas against the background of diffuse fibrosis, Van Gieson's staining; $\times 220$

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких

Table 3

Clinical and laboratory indicators in patients with disseminated pulmonary tuberculosis; %

Течение ДТЛ	КИ, баллы	Клинический анализ крови			
		лейкоциты, 10^9 / л	палочкоядерные, %	эозинофилы, %	СОЭ (W), мм / ч
Подострое (n = 28)	1,8 \pm 0,3	7,5 \pm 0,4	5,8 \pm 0,7	3,2 \pm 0,6	44,9 \pm 7,5
Хроническое (n = 13)	1,7 \pm 0,4	7,4 \pm 0,6	3,8 \pm 1,2	3,5 \pm 0,6	28,2 \pm 12,2

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену.

гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Гранулемы не сливаются между собой, хорошо отграничены ободком из клеток и волокон соединительной ткани разной степени выраженности (рис. 1А); в отдельных гранулемах наблюдаются небольшие участки фибриноидного некроза. При рецидивирующем СОД часть гранул фиброзируется вплоть до полного замещения соединительной тканью, на фоне которой можно видеть свежие гистиоцитарно-макрофагальные скопления и отдельные ЭГ без некроза (см. рис. 1В).

Близкое описание морфологической картины увеличенных ВГЛУ представлено в ряде публикаций, на основании чего чаще всего верифицируется СОД [9, 10], обычно впервые выявленный. По данным настоящего исследования, морфология ВГЛУ при рецидивирующем течении саркоидоза различается в зависимости от фиброзных изменений паренхимы и требует дифференциальной диагностики с ДТЛ.

Пациенты с ДТЛ (n = 41: 53,7 % – мужчины; 46,3 % – женщины; возраст – 18–78 лет) составили 2-ю группу. В свою очередь, пациенты 2-й группы были разделены на 2 подгруппы: 2А (28 (68,3 %) больных с подострым течением заболевания; средний возраст – 43,7 \pm 3,5 года) и 2Б (13 (31,7 %) пациентов с хроническим течением заболевания; средний возраст – 42,3 \pm 4,7 года). Как видно из

полученных данных, в подгруппе лиц с подострым течением ДТЛ (2А) преобладали мужчины молодого возраста, а в подгруппе пациентов с хроническим течением заболевания (2Б) – женщины в возрасте 18–39 лет. У пациентов с подострым течением ДТЛ длительность заболевания составила 5,9 \pm 1,0 мес., при хроническом – 49,0 \pm 16,0 мес.

Примечательно, что у лиц с подострым течением ДТЛ преобладал интоксикационный синдром, а при хроническом – кашель. Одышка у больных обеих подгрупп была равной степени выраженности, отмечены также близкие значения величины КИ. При

Таблица 4

Функциональные показатели у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких; %_{доп.}

Table 4

Functional indicators in patients with disseminated pulmonary tuberculosis; %

Течение ДТЛ	ЖЕЛ	ОФВ ₁	Индекс Тиффно
Подострое (n = 28)	92,1 \pm 3,7	85,3 \pm 3,5*	83,5 \pm 2,3
Хроническое (n = 13)	102,3 \pm 8,4	58,5 \pm 8,1	83,3 \pm 5,2

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – различия статистически достоверны в сравнении с группой больных с хроническим течением диссеминированного туберкулеза легких (p < 0,05).

Note: *, p < 0.05; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with chronic disseminated pulmonary tuberculosis.

сравнительном анализе лабораторных показателей у пациентов с подострым течением ДТЛ наблюдалась тенденция повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 3). При сравнении функциональных параметров у больных с хроническим течением отмечался сниженный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (табл. 4).

ЛС в подгруппе лиц с подострым течением ДТЛ наблюдалась в 8 (28,6 %) случаях, в основном в паратрахеальной и бифуркационной, реже – в парааортальной и бронхопупмональной группах. Средний размер увеличенных ЛУ составлял $13,1 \pm 0,3$ мм. При хроническом течении ДТЛ увеличение паратрахеальных и бронхопупмональных ЛУ отмечено только у 1 пациента.

Морфологически во всех отмеченных случаях ЛС у больных с подострым течением ДТЛ в кортикальной и паракортикальной зонах ЛУ были выявлены ЭГ, которые в 2 наблюдениях носили продуктивный

характер и так же, как и при СОД, занимали значительную часть гистологического среза. Вместе с тем в отличие от СОД, в гранулемах продуктивного типа при ДТЛ всегда обнаруживались единичные нейтрофильные лейкоциты (рис. 2А). В остальных случаях у больных подгруппы 2А гранулемы отличались деструктивно-некротическими изменениями разной степени выраженности, в т. ч. с образованием зоны казеозного некроза. Гранулемы всегда имели тенденцию к слиянию и формированию более крупных фокусов казеификации, окруженных развитой грануляционной тканью (см. рис. 2В). При расположении очагов туберкулезной инфекции в кортикальной зоне воспалительный процесс в виде инфильтрации моно- и полинуклеарами обычно затрагивал капсулу ЛУ и мог переходить на окружающую жировую клетчатку (см. рис. 2С). Фиброзные изменения различались от диффузных до очаговых, последняя наблюдалась у 1 больного с хроническим течением ДТЛ (см. рис. 2D).

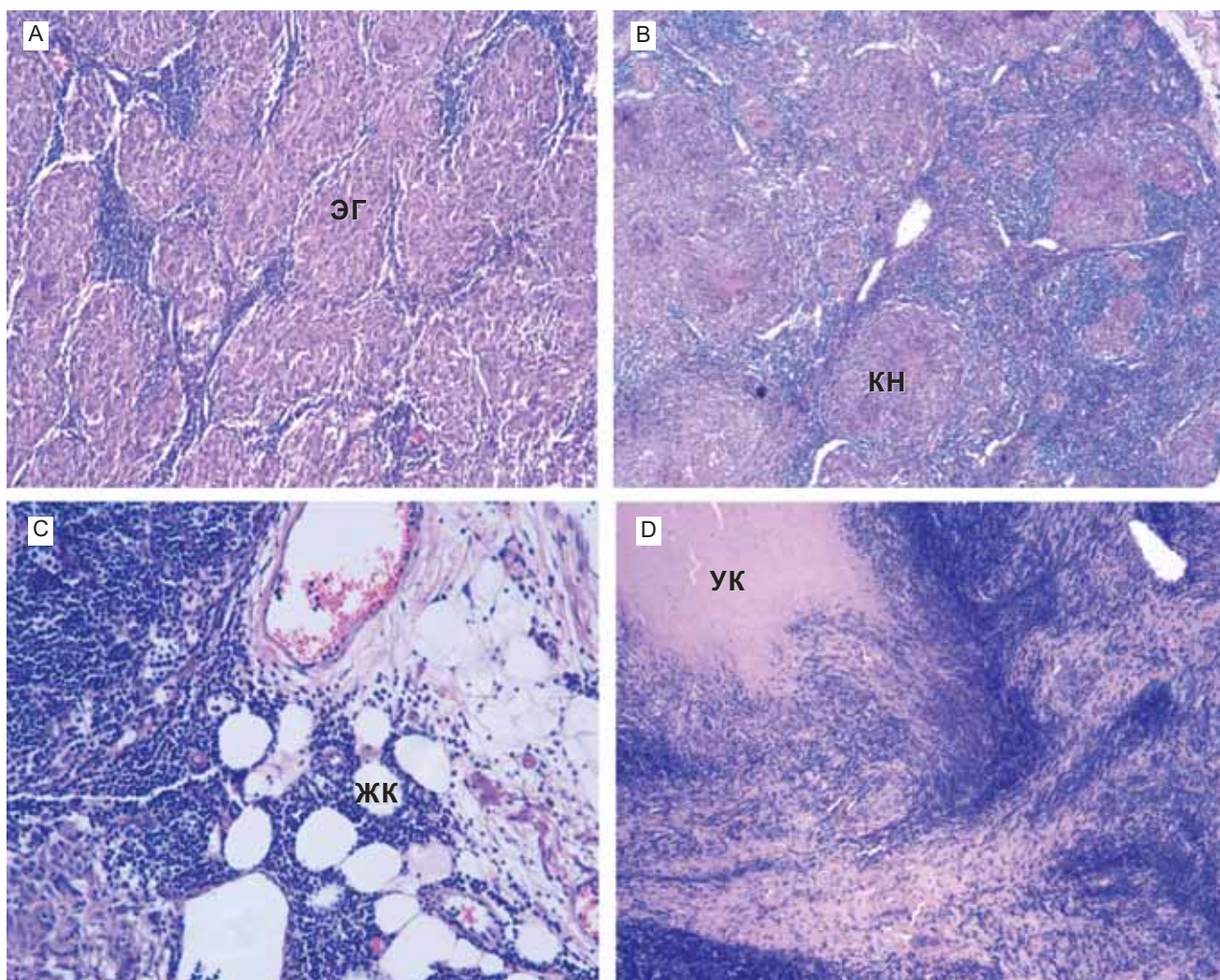


Рис. 2. Диссеминированный туберкулез легких (окраска гематоксилином и эозином): А – эпителиоидноклеточные гранулемы продуктивного типа; $\times 220$; В – множественные очаги казеозного некроза, окруженные грануляционной тканью; $\times 160$; С – клеточная инфильтрация капсулы лимфатического узла и подлежащей жировой клетчатки; $\times 320$; D – диффузный фиброз вокруг уплотненного казеоза; $\times 160$

Примечание: ЭГ – эпителиоидноклеточные гранулемы; КН – казеозный некроз; ЖК – жировая клетчатка; УК – уплотненный казеоз.

Figure 2. Disseminated pulmonary tuberculosis, hematoxylin and eosin staining: A, productive type epithelioid cell granulomas; $\times 220$; B, multiple foci of caseating necrosis surrounded by granulation tissue, $\times 160$; C, cell infiltration into a lymph node capsule and adjacent fat, $\times 320$; D, diffuse fibrosis around consolidated caseation, $\times 160$.

Окраска по Цилю–Нильсену во всех наблюдаемых группах при ДТЛ чаще всего была отрицательной, реже положительной, в основном – в участках выраженной казеификации при подостром течении заболевания.

В исследовании [11], помимо ЭГ с некрозом при ДТЛ, в увеличенных ЛУ средостения отмечены очаги грубого фиброза с гиалинозом и обызвествлением, окруженные ЭГ, что считается характерным для прогрессирующего течения хронического ДТЛ. С точки зрения авторов настоящего исследования, более показательным признаком в оценке прогрессирования ДТЛ является степень распространения воспалительной клеточной инфильтрации в капсуле ЛУ и прилежащей жировой клетчатке. Этот же признак является важным дифференциально-диагностическим показателем при морфологической диагностике ЛС ДТЛ не только с СОД, но и с ЭАА, где увеличение ВГЛУ, так же, как и при туберкулезе, наблюдается нечасто.

Пациенты с ЭАА ($n = 76$) составили 3-ю группу наблюдения. В свою очередь, все больные 3-й группы были распределены на 3 подгруппы: 1-ю ($n = 10$) составили пациенты с острым вариантом течения ЭАА – лица, у которых при КТВР ОГК увеличение ВГЛУ не обнаружено (подгруппа 3.1А; $n = 8$), и с увеличенными ЛУ средостения (подгруппа 3.1Б; $n = 2$); 2-ю подгруппу ($n = 38$) составили больные с подо-

стрым течением заболевания, у 21 из них гиперплазия ЛУ не выявлена (подгруппа 3.2А), у 17 пациентов таковая наблюдалась (подгруппа 3.2Б). В 3-ю подгруппу ($n = 28$) вошли больные с хроническим вариантом ЭАА: без ЛС (подгруппа 3.3А; $n = 23$) и увеличенными ЛУ по данным КТВР ОГК (подгруппа 3.3Б; $n = 5$). Во всех подгруппах преобладали женщины в возрасте 40–59 лет.

При остром течении ЭАА длительность заболевания составила $2,2 \pm 0,9$ мес. Клиническая картина и лабораторные показатели у пациентов с гиперплазией ВГЛУ были более демонстративными, чем у лиц без таковой, проявлялись симптомами интоксикации (лихорадка, слабость), сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тенденцией к повышению СОЭ (табл. 5). Со стороны функциональных показателей отмечалась тенденция к снижению DL_{CO} и DL_{CO} / VA (табл. 6).

Только у 2 пациентов с острым течением ЭАА выявлена гиперплазия ЛУ средостения до $13,5 \pm 0,6$ мм, которая регистрировалась в бифуркационной и трахеобронхиальной группах. Морфологически в ЛУ средостения у этих больных отмечена персистирующая фолликулярная гиперплазия. Первичные фолликулы не определялись, вторичные фолликулы занимали все корковое вещество и частично переходили в паракортикальную зону. Они имели резко расширенные, светлые, герминативные центры,

Таблица 5
Клинико-лабораторные параметры острого, подострого и хронического течения экзогенного аллергического альвеолита
Table 5

Clinical and laboratory indicators in acute, in subacute, in chronic course hypersensitivity pneumonitis

Варианты течения ЭАА	КИ, баллы	Клинический анализ крови			
		лейкоциты, $10^9 / л$	палочкоядерные, %	эозинофилы, %	СОЭ (W), мм / ч
Острый без ЛС ($n = 8$)	$2,0 \pm 0,4$	$11,6 \pm 1,3$	$3,7 \pm 0,9$	$9,5 \pm 4,3$	$52,0 \pm 16,7$
Острый с ЛС ($n = 2$)	$2,5 \pm 1,5$	$8,7 \pm 1,7$	$7,5 \pm 3,5$	$6,0 \pm 5,0$	$66,0 \pm 6,0$
Подострый без ЛС ($n = 21$)	$2,2 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,6$	$4,3 \pm 1$	$32,0 \pm 7,1$
Подострый с ЛС ($n = 17$)	$1,9 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,6$	$7,7 \pm 2,5$	$32,2 \pm 5,8$
Хронический без ЛС ($n = 23$)	$2,5 \pm 0,1$	$9,3 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,3$	$46,3 \pm 7,7^*$
Хронический с ЛС ($n = 5$)	$2,4 \pm 0,6$	$7,2 \pm 1$	$4,4 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,5$	$16,8 \pm 3,7$

Примечание: ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену; ЛС – лимфаденопатия средостения; * – различия статистически достоверны в сравнении групп больных с хроническим вариантом течения экзогенного аллергического альвеолита с лимфаденопатией средостения и без таковой ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with chronic HP.

Таблица 6
Функциональные параметры острого, подострого и хронического течения экзогенного аллергического альвеолита; %_{одж.}

Table 6
Functional indicators in acute, in subacute, in chronic course hypersensitivity pneumonitis; %

Варианты течения ЭАА	ЖЕЛ	ОФВ ₁	Индекс Тиффно	DL_{CO}	DL_{CO} / VA
Острый без ЛС ($n = 8$)	$93,1 \pm 8,6$	$84,0 \pm 9,8$	$81,1 \pm 5,8$	$72,3 \pm 8,0$	$76,5 \pm 4,9$
Острый с ЛС ($n = 2$)	$84,0 \pm 27,0$	$86,5 \pm 30,5$	$82,8 \pm 9,4$	$55,5 \pm 27,5$	$61,1 \pm 24,8$
Подострый без ЛС ($n = 21$)	$100,5 \pm 4,2$	$91,3 \pm 4,5$	$77,8 \pm 2,7$	$77,9 \pm 5,1$	$86,9 \pm 4,9$
Подострый с ЛС ($n = 17$)	$96,3 \pm 3,9$	$91,7 \pm 3,9$	$75,7 \pm 2,8$	$79,9 \pm 5,2$	$93,1 \pm 4,5$
Хронический без ЛС ($n = 23$)	$64,6 \pm 4,6$	$57,2 \pm 4,2$	$65,2 \pm 3,1$	$44,4 \pm 4,1$	$57,9 \pm 3,6$
Хронический с ЛС ($n = 5$)	$79,3 \pm 5,1$	$73,1 \pm 6,8$	$70,0 \pm 3,4$	$52,1 \pm 8,3$	$70,2 \pm 7,4$

Примечание: ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} / VA – коэффициент диффузии; ЛС – лимфаденопатия средостения.

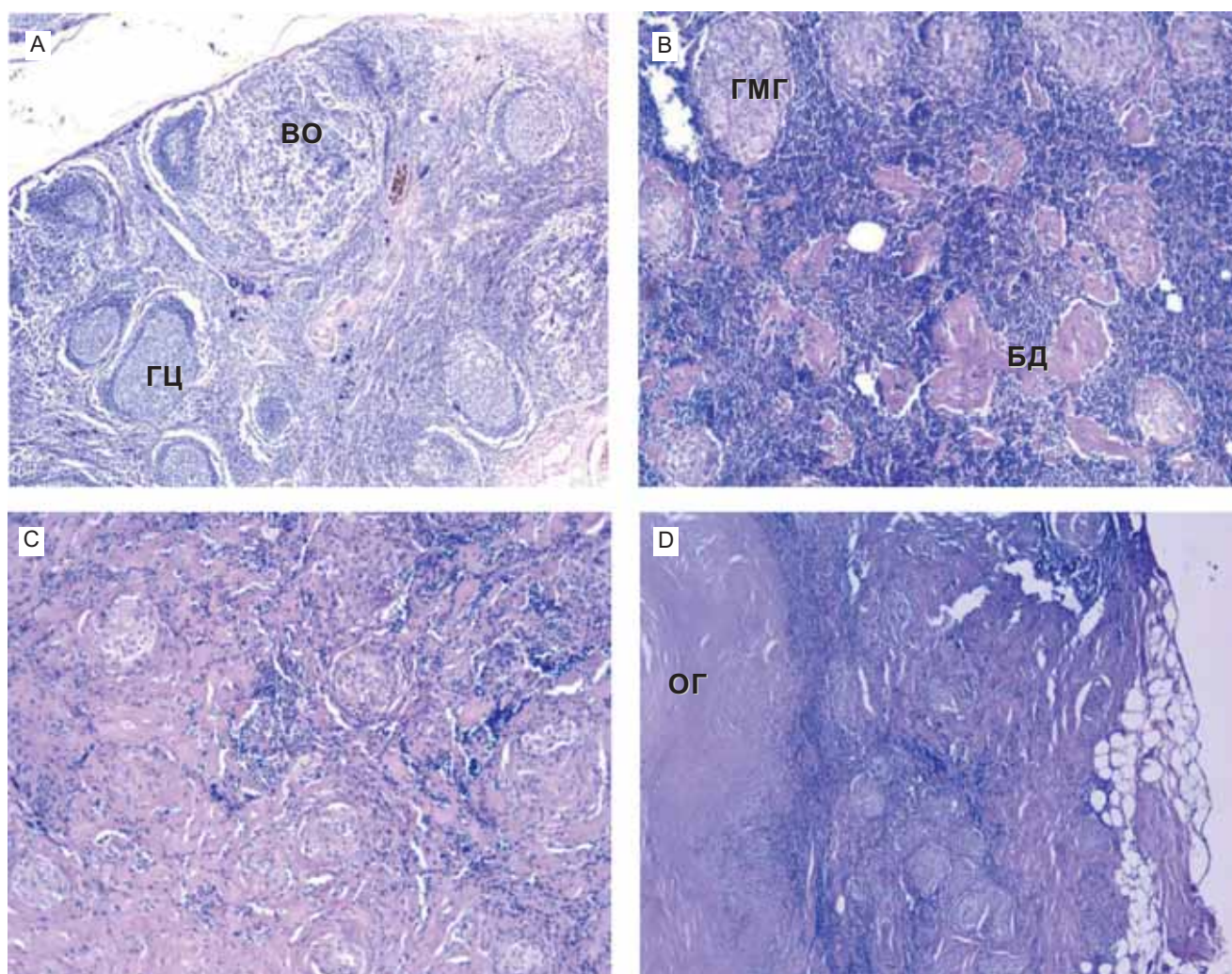


Рис. 3. Экзогенный аллергический альвеолит (окраска гематоксилином и эозином): А – вторичные фолликулы с резко расширенными герминативными центрами, отдельные – с признаками выраженного отека; $\times 160$; В – гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы и множественные бесструктурные депозиты в составе мозгового вещества; $\times 220$; С – участок гиалинизированной паренхимы лимфатического узла; $\times 200$; D – фрагмент крупного очага гиалиноза; $\times 220$
Примечание: ГЦ – герминативные центры; ВО – выраженный отек; ГМГ – гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы; БД – бесструктурные депозиты; ОГ – очаг гиалиноза.

Figure 3. Hypersensitivity pneumonitis, hematoxylin and eosin staining: A, secondary follicles with sharply widened germinal centres, some – with signs of expressed edema; $\times 160$; B, histiocytic-macrophagal granulomas and multiple unstructured deposits inside medulla; $\times 220$; C, hyalinised lymph node parenchyma; $\times 200$; D, a large focus of hyalinosis; $\times 220$

содержащие малые и средние лимфоциты, а также расположенные среди них одноядерные макрофаги (рис. 3А). Фолликулы были окружены тонкой, неравномерной, местами сильно истонченной мантийной зоной. У 1 больного наблюдались деструктивные изменения отдельных светлых центров с наличием выраженного отека, потерей их контуров, оголением ретикулярной основы и привлечением в эту зону отдельных фагоцитирующих макрофагов и полинуклеоядерных нейтрофилов. Отмечены также характерные изменения со стороны сосудов – расширение просветов и утолщение стенок артериол и венул.

Длительность заболевания у пациентов с подострым вариантом течения ЭАА составляла $9,3 \pm 1,3$ мес. При анализе клинических параметров одышка и кашель были более выражены у пациентов без ЛС. В периферической крови отмечалась тенденция к повышению относительного процентного содержания эозинофилов у пациентов с гиперплазией ЛУ (см. табл. 5). Нарушений показателей дыхательной

функции легких между подгруппами не обнаружено (см. табл. 6).

ЛС в этой подгруппе выявлена у 17 (46 %) больных. Размеры ЛУ составляли в среднем $13,6 \pm 0,6$ мм и были представлены в основном бифуркационной и бронхопульмональной группами.

При морфологическом исследовании ЛУ обращало на себя внимание расширение синусов с пролиферацией гистиоцитов разной степени выраженности, часто с формированием отдельных или множественных небольших гистиоцитарно-макрофагальных гранул, содержащих многоядерные макрофаги фагоцитарного типа (см. рис. 3В). В зоне мозгового вещества определялись разновеликие скопления зрелых плазматических клеток с характерным расположением хроматина и базофильной цитоплазмой. В этой же зоне можно было видеть бесструктурные депозиты с гомогенным содержимым, очевидно, преципитирующие гликопротеины, которые могут накапливаться в паренхиме ЛУ у больных

с повышенной продукцией иммуноглобулинов. У части больных депозиты и гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы сливались между собой с последующей гиалинизацией паренхимы ЛУ на значительном протяжении гистологического среза (см. рис. 3С).

Длительность заболевания у пациентов с хроническим вариантом ЭАА составляла в среднем $17,2 \pm 4,2$ мес. Выраженность клинических, функциональных и лабораторных нарушений у больных без ЛС была большей по сравнению с лицами с наличием таковой. Так, у пациентов подгруппы 3.3А отмечалась более тяжелая одышка, что подтверждалось значением КИ и снижением DL_{CO} (см. табл. 5); в клиническом анализе крови у них наблюдались лейкоцитоз и ускорение СОЭ (см. табл. 6). ЛС выявлена лишь у 5 (17,8 %) пациентов. В патологический процесс вовлекались в основном ЛУ бронхопульмональной и паратрахеальной групп, их размеры составляли $11,0 \pm 0,9$ мм. У этих больных фолликулярная структура ЛУ сохранялась лишь в отдельных участках кортикальной зоны и мозгового вещества в виде небольших вторичных фолликулов со слабовыраженными светлыми центрами. Лимфоидная ткань кортикальной и частично паракортикальной зон на значительном протяжении замещена пролиферирующими элементами стромы, синусными гистиоцитами, формирующими диффузный фиброз, в т. ч. вокруг крупных очагов гиалиноза (см. рис. 3D), которые наблюдались у 3 пациентов. В остальных случаях определялись скопления гиалинизированных, сливающихся между собой гранулем.

Заключение

Гиперплазия ЛУ средостения может наблюдаться при всех исследованных гранулематозных болезнях легких, но частота выявления, степень ее выраженности, состав вовлекаемых групп ВГЛУ и характер морфологических изменений при этом различается. При СОД ЛС наблюдается у 95 % больных, не зависит от течения заболевания, регистрируется в основном в бронхопульмональной, бифуркационной, паратрахеальной, парааортальной группах, что также отмечается в литературных источниках [12–14]. Размеры ВГЛУ составляют в среднем $20,0 \pm 1,9$ мм. В клинической картине у пациентов с впервые выявленным СОД более выражен интоксикационный синдром, в то время как при рецидивирующем течении преобладают респираторные симптомы (одышка \leq II степени выраженности, кашель). Основным гистологическим признаком – ЭГ продуктивного типа, которые не сливаются между собой, могут иметь участки фибриноидного некроза и окружены фиброзным слоем разной степени выраженности. При ДТЛ ЛС наблюдается реже, чем при СОД, размеры ЛУ меньше, достигают в среднем $13,1 \pm 0,3$ мм, затрагивает в основном паратрахеальную и бифуркационную, реже – парааортальную и бронхопульмональную группы [15]. У пациентов с подострым течением заболевания в клинической картине

преобладает интоксикационный синдром, с хроническим – кашель. Гистологически верифицируются ЭГ, преимущественно с некрозом и признаками казеификации, имеющие тенденцию к слиянию между собой. В отдельных случаях гранулемы могут носить продуктивный характер, но содержат единичные нейтрофильные лейкоциты в центральной зоне, что нехарактерно для СОД и ЭАА. Во всех случаях при активном туберкулезном лимфадените наблюдается инфильтрация капсулы ЛУ клетками воспаления, которая при прогрессировании заболевания переходит на подлежащую жировую клетчатку. Увеличение ЛУ при ЭАА, как и при ДТЛ, достигает только $13,6 \pm 0,6$ мм, наблюдается у $\frac{1}{2}$ больных, преимущественно при подостром варианте течения заболевания. Оно затрагивает в основном бифуркационные и бронхопульмональные группы. В некоторых исследованиях также отмечается незначительная гиперплазия ВГЛУ при ЭАА, преимущественно бронхопульмональной группы [16, 17]. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе морфологического описания изменений ВГЛУ, в т. ч. с учетом вариантов течения этого заболевания, которые имеют ряд отличий, не найдено.

По результатам данного исследования. в клинической картине острого варианта ЭАА более выражен интоксикационный синдром, тогда как при подостром – кашель, при хроническом – одышка. Характерно, что структура ЛУ меняется при разном течении заболевания. При остром его варианте морфологически наблюдается персистирующая фолликулярная гиперплазия с развитием отека и нарушением контуров вторичных фолликулов. При подостром варианте отмечается формирование отдельных или множественных небольших гистиоцитарно-макрофагальных гранулем, не содержащих эпителиоидные клетки [18]. Их появление в легочной ткани и ВГЛУ связано с особенностями развития иммунокомплексного воспаления и участия этих клеток в фагоцитозе апоптозных лимфоцитов [19]. К характерным признакам этого типа воспаления можно отнести и отмеченные депозиты, которые могут визуализироваться при ЭАА в паренхиме ЛУ в зонах скопления зрелых плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины (гликопротеины). С их избыточной продукцией, очевидно, связана распространенная гиалинизация паренхимы ЛУ, формирование крупных очагов гиалиноза, что нехарактерно для СОД, тем более – ДТЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989.
2. Демихова О.В., Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н. и др. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких.

- Вестник Российской академии наук.* 2012; 67 (11): 15–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-dagnostiki-i-differentsialnoy-dagnostiki-disseminirovannogo-tuberkuleza-legkih/viewer>
3. Lescoat A., Lederlin M., Ballerie A. et al. Interstitial lung disease and mediastinal lymph nodes: a computed tomography-based biomarker beyond nosological and etiological borders? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (8): 1038–1040. DOI: 10.1164/rccm.201811-2123LE.
 4. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Илькович М.М., ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 84–112.
 5. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (4): 176–181.
 6. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук Республики Татарстан; 2004.
 7. Miller V.H., Rosado-de-Christenson M.L., Mc Adams H.P., Fishback N.F. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 421–437. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761646.
 8. Мотус И.Я., Баженов А.В., Раевская Н.В. и др. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий: состояние вопроса. *Русский медицинский журнал.* 2017; 25 (3): 214–217. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Hirurgicheskaya_dagnostika_diffuznyh_poragheniy_legkih_i_vnutrigrudnyh_limfadenopatiy_Sostoyanie_voprosa/
 9. Erbay M., Özsu S., Ayaydin Mürtezoğlu E.S. et al. [Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis]. *Tuberk. Toraks.* 2018; 66 (3): 212–216 (in Turkish).
 10. Потанин А.В., Визель И.Ю., Потанин В.П., Визель А.А. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации. *Вестник современной клинической медицины.* 2011; 4 (3): 56–60. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-dagnostika-pri-sindromah-vnutrigrudnoy-limfadenopatii-i-disseminatsii/viewer>
 11. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии.* 2014; 76 (1): 27–31. Доступно на: <https://www.medi-asphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415>
 12. Борисов С.Е. Дифференциальная диагностика саркоидоза. *Вестник Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.* 1999; (1): 34–45.
 13. Терпигорев С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза. *Клиническая медицина.* 2008; 86 (12): 13–18.
 14. Амосов В.И. Современные компьютерно-томографические признаки саркоидоза органов дыхания и их прогностическое значение. В кн.: Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2015: 78–80.
 15. Амансахедов Р.Б., Демихова О.В., Лепеха Л.Н. и др. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза легких. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 8 (163): 10–14.
 16. Амансахедов Р.Б., Лимарова И.В., Перфильев А.В. и др. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (2): 79–84. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-2-79-84.
 17. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. Принципы лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология.* 1999; (4): 11–17.
 18. Антипова А.В., Лепеха Л.Н., Макарьянц Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного альвеолита различной природы (по данным морфологического исследования). *Туберкулез и болезни легких.* 2011; 88 (4): 36–37.
 19. Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И. и др. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита. *Врач.* 2013; (2): 7–12.

Поступила 27.03.19

References

1. Strukov A.I., Kaufman O.Ya. [Granulomatous inflammation and granulomatous diseases]. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
2. Demikhova O.V., Karpina N.L., Lepekha L.N. et al. [Optimisation of diagnostics and differential diagnostics disseminated pulmonary tuberculosis]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk.* 2012; 67 (11): 15–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-dagnostiki-i-differentsialnoy-dagnostiki-disseminirovannogo-tuberkuleza-legkih/viewer> (in Russian).
3. Lescoat A., Lederlin M., Ballerie A. et al. Interstitial lung disease and mediastinal lymph nodes: a computed tomography-based biomarker beyond nosological and etiological borders? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (8): 1038–1040. DOI: 10.1164/rccm.201811-2123LE.
4. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Orlova G.P. [Exogenic allergic alveolitis]. In: Il'kovich M.M., ed. [Disseminated Pulmonary Diseases]. M.: GEOTAR-Media; 2011: 84–112 (in Russian).
5. Shmelev E.I. [Differential diagnostics of interstitial lung diseases]. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (4): 176–181 (in Russian).
6. Vize' A.A., ed. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan': FEN, Akademiya nauk Respubliki Tatarstan; 2004 (in Russian).
7. Miller V.H., Rosado-de-Christenson M.L., Mc Adams H.P., Fishback N.F. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 421–437. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761646.
8. Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Raevskaya N.V. et al. [Surgical diagnostics of diffuse lung injuries and intrathoracic lymphadenopathies: condition of issue]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 25 (3): 214–217. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Hirurgicheskaya_dagnostika_diffuznyh_poragheniy_legkih_i_vnutrigrudnyh_limfadenopatiy_Sostoyanie_voprosa/ (in Russian).
9. Erbay M., Özsu S., Ayaydin Mürtezoğlu E.S. et al. [Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis]. *Tuberk. Toraks.* 2018; 66 (3): 212–216 (in Turkish).
10. Potanin A.V., Vize' I.Yu., Potanin V.P., Vize' A.A. [Invasive diagnostics in syndromes of intrathoracic lymphadenopathy and dissemination]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2011; 4 (3): 56–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-dagnostika-pri-sindromah-vnutrigrudnoy-limfadenopatii-i-disseminatsii/viewer> (in Russian).

11. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A. et al. [Morphologic examination in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis]. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 27–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> (in Russian).
12. Borisov S.E. [Differential diagnostics of sarcoidosis]. *Vestnik Nauchno-issledovatel'skogo instituta ftizjopul'monologii*. 1999; (1): 34–45 (in Russian).
13. Terpigorev S.A., Stashuk G.A., Dubrova S.E. [Roentgenological semiotics of sarcoidosis]. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 86 (12): 13–18 (in Russian).
14. Amosov V.I. [Contemporary computer-tomographic signs of respiratory system sarcoidosis and their prognostic value]. In.: Amosov V.I., Speranskaya A.A. [Diagnostic Radiology of Interstitial Lung Diseases]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2015: 78–80 (in Russian).
15. Amansakhedov R.B., Demikhova O.V., Lepekha L.N. et al. [Radiation semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 8 (163): 10–14 (in Russian).
16. Amansakhedov R.B., Limarova I.V., Perfil'ev A.V. et al. [Comparative analysis of the semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenous allergic alveolitis in accordance with the data of computed tomography]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2016; 97 (2): 79–84. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-2-79-84 (in Russian).
17. Dmitrieva L.I., Shmelev E.I., Stepanyan I.E., Sigaev A.T. [Principles of diagnostic radiology of interstitial lung diseases]. *Pul'monologiya*. 1999; (4): 11–17 (in Russian).
18. Antipova A.V., Lepekha L.N., Makar'yants N.N. et al. [Differential diagnostics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenic alveolitis of different nature (according to data from morphologic examination)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 88 (4): 36–37 (in Russian).
19. Makar'yants N.N., Lepekha L.N., Shmelev E.I. et al. [Differential diagnosis and treatment of different forms of exogenous allergic alveolitis]. *Vrach*. 2013; (2): 7–12 (in Russian).

Received March 27, 2020