

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НАШАТЫРЕВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА В Г. ИРКУТСКЕ**

3.1.29 – Пульмонология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
доцент  
И.Н. Трофименко

Иркутск  
2022

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Общие представления об интерстициальных заболеваниях легких. Классификация интерстициальных заболеваний легких. Принципы диагностики интерстициальных заболеваний легких .....	11
1.2 Распространенность и структура интерстициальных заболеваний легких среди взрослого населения. Регистры интерстициальных заболеваний легких.....	18
1.3 Распространенность отдельных нозологических единиц из группы интерстициальных заболеваний легких .....	20
1.4 Этиологические, клинические, функциональные и рентгенологические особенности отдельных нозологий из группы интерстициальных заболеваний легких .....	22
1.4.1 ИЗЛ с установленной этиологией .....	22
1.4.2 Идиопатические интерстициальные пневмонии .....	29
1.4.3 Саркоидоз .....	35
1.4.4 Другие (редкие) ИЗЛ .....	36
1.5 Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких и интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом .....	40
1.6 Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	46
2.1 Общая схема исследования .....	46
2.2 Принципы диагностики ИЗЛ.....	48
2.3 Краткая характеристика больных .....	63
2.4 Регистр пациентов с ИЗЛ.....	63
2.5 Статистическая обработка результатов.....	65
Глава 3. СТРУКТУРА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В ГОРОДЕ ИРКУТСКЕ.....	67
3.1 Структура интерстициальных заболеваний легких по данным регистра .....	67
3.2 Распространенность интерстициальных заболеваний легких по данным регистра .....	69

3.3 Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра .....	71
3.3.1 Продолжительность диагностического пути для разных интерстициальных заболеваний легких .....	71
3.3.2 Структура направительных диагнозов и причины задержки диагностики интерстициальных заболеваний легких .....	74
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ.....	78
4.1 Клинико-функциональная характеристика больных интерстициальными заболеваниями легких.....	78
4.2 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика интерстициальных заболеваний легких с установленной этиологией .....	88
Клиническое наблюдение пациента с интерстициальным заболеванием легких с установленными причинами.....	98
4.3 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний .....	105
Клиническое наблюдение пациента с идиопатической интерстициальной пневмонией.....	114
4.4 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика саркоидоза.....	118
Клиническое наблюдение пациента с саркоидозом .....	122
4.5 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика редких или других интерстициальных заболеваний легких.....	125
Клиническое наблюдение пациента с редким интерстициальным заболеванием легких ...	129
ГЛАВА 5. ФИБРОЗИРУЮЩИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ .....	133
5.1 Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких.....	133
5.2 Прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких .....	140
Клиническое наблюдение пациента с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких .....	144
5.3 Сравнение идиопатического легочного фиброза и других прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких.....	147
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	156

ВЫВОДЫ.....	173
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	175
Список сокращений.....	176
Список литературы.....	180

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – обширная гетерогенная группа поражений легочной паренхимы, характеризующаяся различной выраженностью воспаления и фиброза, а также их комбинацией в тех или иных сочетаниях. Известно более 200 нозологических вариантов поражения интерстиция, многие из которых имеют хроническое течение [32].

Среди предлагаемых классификаций ИЗЛ, одной из самых актуальных и общепринятых является разделение интерстициальных поражений легких на 4 большие группы: ИЗЛ с установленными причинами, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), гранулематозы и редкие ИЗЛ [32, 175]. В последние годы было выделено межгрупповое понятие «прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ» (ПФ-ИЗЛ) или «прогрессирующего легочного фиброза» (ПЛФ). Объединяющим признаком него является клиничко-функциональное и рентгенологическое прогрессирование с формированием и распространением легочного фиброза (ЛФ), приводящее к значительному снижению качества жизни, быстрой инвалидизации больных и преждевременной смертности, что обусловлено неэффективностью традиционной терапии, включая глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики [77, 94, 134].

В большинстве случаев симптомы поражения легких не специфичны для конкретной нозологической формы и включают в себя одышку, кашель и слабость [50, 104, 193]. Данные объективного исследования, рутинные лабораторные методы и исследование функции внешнего дыхания также не позволяют заподозрить конкретное заболевание, что определяет неотъемлемость комплексного подхода к диагностике с акцентом на этиологическую характеристику, особенности паттернов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и при необходимости патогистологическое исследование для уточнения диагноза. Вместе с тем, нозологии из группы ИЗЛ характеризуются вариабельностью течения от отсутствия клинических проявлений до быстро прогрессирующей инвалидизирующей дыхательной недостаточности (ДН) [25]. Определение точной нозологической формы ИЗЛ имеет важное значение не только с позиции возможных терапевтических вмешательств, но и с точки зрения оценки прогноза. В этой связи анализ и сопоставление клиничко-функциональных, рентгенологических, а нередко и морфологических характеристик групп ИЗЛ и отдельных заболеваний, способствующих дифференциальной диагностике, приобретает особую значимость.

Приводимые в литературе немногочисленные данные о распространенности и структуре ИЗЛ существенно различаются, что можно объяснить несколькими обстоятельствами. Так, классификационные и диагностические критерии ИЗЛ были существенно обновлены в 2002 и 2013 годах [28, 32]. Кроме того, исследования проводились в разных климато-географических регионах, социо-культурных, этнических и профессиональных когортах, а полученные результаты определялись разными методологическими подходами [26, 75, 155, 175, 200].

Диагностика ИЗЛ традиционно вызывает большие трудности у клиницистов различных специальностей, что часто приводит к задержке правильного диагноза, несвоевременности адекватной терапии, способствует прогрессирующему течению заболевания и обуславливает неблагоприятный прогноз [5, 40].

Все большую актуальность приобретает исследование фиброзирующих и ПФ-ИЗЛ. Различные ИЗЛ по мере эволюции заболевания утрачивают специфичность, приобретая схожие черты ПЛФ и приближаясь к наиболее неблагоприятному из всех ИЗЛ – идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ). При этом общепринятое лечение не только не приводит к улучшению клинико-функционального статуса пациента, но и ухудшает его состояние, ускоряя наступление неблагоприятного исхода [77, 134].

#### **Степень разработанности темы**

В настоящее время интерес мировой медицинской общественности к диагностике и лечению ИЛЗ непрерывно возрастает. С 1990 по 2013 годы ИЗЛ поднялись с шестьдесят четвертой до сороковой позиции в рейтинге глобальных потерь лет жизни (прирост составил 86% в сравнении с 1990г.), а смертность от этой группы заболеваний возросла на 52% [81]. Вместе с тем, приводимые в литературе немногочисленные данные о распространенности и структуре ИЗЛ существенно различаются [14, 100, 155]. Гетерогенность по ряду параметров является ключевым свойством ИЗЛ, однако литературные источники подчеркивают важность точной и своевременной верификации конкретной нозологии [25, 32]. При этом отечественные данные о клинико-функциональных и рентгенологических особенностях ИЗЛ крайне ограничены. Анализ ошибок диагностики представлен единичными исследованиями [5, 40, 64, 142]. За последние несколько лет существенно возросло количество публикаций, посвященных проблеме прогрессирующего фиброзирующего течения различных ИЗЛ, однако этот вопрос не изучен на российском и региональном уровне. При этом активно обсуждаются факторы риска формирования легочного фиброза и его прогрессирования при ИЗЛ [53, 105, 134].

До настоящего времени в России комплексные исследования, касающиеся частоты, структуры, клинико-функциональных и этиологических особенностей ИЗЛ и диагностических трудностей при ИЗЛ не проводились, что делает настоящую работу актуальной и необходимой для научно обоснованной разработки организационных форм диагностики и лечебно-

профилактических мероприятий, включая создание и ведение регионального регистра больных с интерстициальными поражениями легких.

#### **Цель исследования**

Изучение структуры, распространенности, клинико-функциональных и рентгенологических особенностей ИЗЛ среди взрослого населения в г. Иркутске.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать структуру и распространенность ИЗЛ.
2. Оценить этиологические, клинико-функциональные, рентгенологические и прогностические особенности ИЗЛ.
3. Сравнить особенности течения и прогноза ИЗЛ без легочного фиброза, со стабильным и прогрессирующим вариантами его течения.
4. Разработать и обеспечить ведение регистра пациентов с ИЗЛ в г. Иркутске, на его основе проанализировать недостатки ведения больных с этими заболеваниями.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые проанализированы структура, распространенность, клинико-функциональные и рентгенологические особенности, а также выживаемость при различных ИЗЛ на уровне городской популяции в Восточной Сибири. Впервые в Восточной Сибири рассмотрены ошибки ведения и представлены основные причины поздней диагностики ИЗЛ.

Важные научные результаты получены при сравнительных исследованиях клинико-функциональных, рентгенологических, терапевтических и прогностических характеристик ИЗЛ. Приоритетными являются установленные клинико-функциональные различия, полученные при анализе течения различных вариантов ИЗЛ в динамике, что позволило разработать прогностическую модель диагностики неблагоприятного течения интерстициальной патологии. Установлены основные индикаторы, определяющие развитие фиброзирующего варианта ИЗЛ и его неблагоприятный прогноз: конечно-инспираторная крепитация, деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», тяжелая степень одышки, дыхательная недостаточность, поздняя диагностика, рестриктивные вентиляционные нарушения и мужской пол. Полученные результаты подтверждают необходимость своевременного выделения прогрессирующего легочного фиброза, независимо от формы ИЗЛ, в связи с крайне неблагоприятной эволюцией заболевания, нуждающейся в раннем назначении антифибротической терапии.

На основе выполненной работы впервые в Восточной Сибири разработан регистр взрослых пациентов с ИЗЛ среди популяции на уровне отдельного города.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Иркутское исследование показало, что распространенность ИЗЛ составляет 55,91 на 100 тысяч населения, что соответствует усредненным показателям по данным мировой литературы.

При оценке структуры ИЗЛ определено, что наиболее часто встречаемой является группа ИЗЛ с установленной этиологией, составляющая 39,3% от всех ИЗЛ. В свою очередь, более половины этой группы представлены ИЗЛ, ассоциированными с системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИЗЛ-СИРЗ).

Полученные результаты подчеркивают гетерогенность ИЗЛ и необходимость тщательного и зачастую мультидисциплинарного изучения всех проявлений болезни с целью своевременной диагностики. Вместе с тем, менее чем у 60% ИЗЛ было диагностировано в первый год после дебюта. Причины задержки своевременного диагноза ИЗЛ указывают на недооценку клинических, рентгенологических и функциональных данных, что демонстрирует низкую информированность и настороженность врачей в отношении ИЗЛ. При этом, поздняя диагностика является предиктором фиброзирующего течения ИЗЛ, определяющим неблагоприятный исход заболевания

Больные ИЗЛ с установленной этиологией и ИИП демонстрируют выраженные клинико-функциональные нарушения и высокий риск формирования ПЛФ, что требует регулярного динамического мониторинга течения заболевания при этих вариантах ИЗЛ. При этом частота диспансерного наблюдения должна определяться индивидуально в каждом случае в зависимости от клинической ситуации. Выделение варианта ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом имеет важное практическое значение, поскольку позволяет персонифицировать оценку клинических проявлений заболевания, терапевтическую тактику и прогноз. Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ<sup>1</sup> (№2022666502, дата 05.09.2022г.), позволяющая оценить риск фиброзирующего течения ИЗЛ. Получена приоритетная справка<sup>2</sup> на заявку на изобретение, позволяющее оценить вероятность развития ЛФ (приоритетная справка № 2022122685, приоритет от 22.08.2022 г).

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования в виде сформированного регистра пациентов с ИЗЛ<sup>3</sup> внедрены в работу врачей-пульмонологов городского аллерго-пульмонологического центра ОГБУЗ ИГКБ №1. Результаты проведенного исследования используются в работе врачей-пульмонологов ГБУЗ Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы и учебном процессе на кафедре клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

---

<sup>1</sup> Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666502 «Оценка риска развития легочного фиброза при интерстициальном заболевании легких» от 05.09.2022 г.

<sup>2</sup> Приоритетная справка № 2022122685, приоритет от 22.08.2022 г.

<sup>3</sup> Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр пациентов с интерстициальными заболеваниями легких» № 2021620068 от 15.01.2021.



1. ИЗЛ по данным регистра г. Иркутска характеризуются существенной гетерогенностью по этиологическим, клинико-функциональным, радиологическим, морфологическим характеристикам, определяющим терапевтическую тактику ведения пациентов ИЗЛ, что в значительной степени влияет на прогноз заболевания.
2. Прогноз заболевания определяется выраженностью фиброзных изменений в легких, а также темпами его прогрессирования, что подчеркивает важность интегральной оценки динамики клинико-функциональных и рентгенологических проявлений. Фиброзирующее течение ИЗЛ отмечено у 38,5%, из них ПЛФ зафиксирован у 63,5% от фиброзирующих ИЗЛ и 23,0% от всех ИЗЛ.
3. Ошибки диагностики ИЗЛ, демонстрируя низкую информированность врачей в отношении ИЗЛ, требуют настороженности при клинико-функциональной и радиологической оценке больных с подозрением на ИЗЛ и мультидисциплинарного подхода при верификации диагноза. Во многих случаях отмечена поздняя диагностика ИЗЛ, что является предиктором неблагоприятного прогноза. Основные причины поздней диагностики ИЗЛ – недооценка анамнестических данных, некорректная интерпретация клинической информации, позднее выполнение и некорректная интерпретация результатов функциональных и рентгенологических исследований.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов работы определяется достаточным объемом выполненного исследования, использованием адекватной сформулированным задачам современной методологии исследования и соответствующим статистическим анализом полученных данных.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на съезде терапевтов Иркутской области (Иркутск, 2018), национальной школе рентгенорадиологии РОПР (Иркутск, 2018), XXVIII и XXIX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2018 и 2019), на научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИГМАПО (Иркутск, 2019), на 16-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии в формате онлайн (Москва, 2020), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в формате онлайн (Москва, 2021), XXIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в формате онлайн (Москва, 2022).

#### **Публикации**

По результатам научного исследования было опубликовано 16 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, в том числе 4 в журналах, входящих в базу данных SCOPUS.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620068 «Регистр пациентов с интерстициальными заболеваниями легких от 15.01.2021г.

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка риска развития легочного фиброза при интерстициальном заболевании легких» № 2022666502 от 05.09.2022г.

#### **Личный вклад автора в исследование**

Автором самостоятельно разработан протокол исследования, проведены отбор и осмотр пациентов. Автор принимал непосредственное участие в проведении мультидисциплинарной дискуссии (МДД). Доля участия автора в сборе материала – 100%, в анализе и обобщении полученных данных – 100%.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 197 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 62 рисунками, 40 таблицами. Указатель литературы содержит 219 источника: 23 отечественных и 196 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Общие представления об интерстициальных заболеваниях легких. Классификация интерстициальных заболеваний легких. Принципы диагностики интерстициальных заболеваний легких**

ИЗЛ – группа гетерогенных заболеваний, возникающих вследствие поражения легочной паренхимы с развитием в той или иной степени воспаления и/или фиброза. В англоязычной литературе также распространен термин диффузные паренхиматозные заболевания легких. Известно более 200 нозологических вариантов поражения интерстиция, многие из которых имеет хроническое течение [32, 175].

В большинстве случаев симптомы поражения легких не специфичны для конкретной нозологической формы и включают в себя одышку, кашель, слабость и снижение массы тела. Данные объективного исследования, рутинные лабораторные методы и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) также не позволяют заподозрить конкретное заболевание [50, 104, 138, 193]. Помимо этого, различные ИЗЛ имеют перекрестные патофизиологические, рентгенологические и морфологические паттерны, а специфика нозологии меняется по мере эволюции заболевания [32]. Течение различных ИЗЛ крайне вариабельно – от бессимптомных рентгенологических проявлений до изнурительного кашля и прогрессирующей одышки, снижающих качество жизни и приводящих к потере трудоспособности и ранней смерти [25]. Вышесказанное определяет неотъемлемость комплексного подхода к диагностике с акцентом на этиологическую характеристику, особенности паттернов по данным КТВР и при необходимости патогистологическое исследование для уточнения диагноза.

С 1990 по 2013 годы ИЗЛ поднялись с шестьдесят четвертой до сороковой позиции в рейтинге глобальных потерь лет жизни (прирост составил 86% в сравнении с 1990г.), а смертность от этой группы заболеваний возросла на 52% [81].

Первая работа о связи производственного фактора (зерно) и заболеванием легких была опубликована в 1700 г. Бернардино Рамазини да Капри [145], однако до открытия рентгеновского излучения (1896г.) и проведения первой рентгенограммы органов грудной полости (1897г.) диагностика интерстициальных поражений осуществлялась посмертно и была представлена описанием отдельных случаев и небольшими сериями наблюдений [15, 84]. В XX веке развитие торакальной рентгенологии способствовало накоплению знаний об особенностях

поражений интерстиция, а внедрение в клиническую практику методики компьютерной томографии грудной клетки (1990-е годы) дало импульс развитию этой сферы знаний [15].

С начала XXI века вследствие совершенствования и распространения методов диагностики заболеваний органов дыхания сфера ИЗЛ развивается динамично, углубляется понимание проблемы, вводятся новые термины, меняются подходы к диагностике и ведению заболеваний. Однако чрезвычайная гетерогенность патологий из группы ИЗЛ делает задачу классификации крайне сложной [84].

В 2002г. впервые опубликован важнейший документ – совместный консенсус American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) по вопросу классификации ИИП, который обобщил накопленный к этому времени опыт и определил место ИИП среди ИЗЛ с установленной этиологией, гранулематозов и редких ИЗЛ. В документе представлена терминология, клинко-патогенетическая классификация ИИП и диагностический алгоритм. Экспертами выделено 6 основных нозологических форм – ИЛФ, которому соответствовал гистологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), клинический и гистологические паттерны неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), криптогенная организуемая пневмония (КОП) с гистологическим паттерном облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией (ОП), острая интерстициальная пневмония (ОСИП) с гистологическим паттерном диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ) с гистологическим паттерном РБ, клинический и рентгено-гистологический паттерны десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) и 2 редкие формы ИИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) и идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ). Кроме того, рекомендовано использование термина «неклассифицируемая интерстициальная пневмония» (НКИП), а термин «НСИП» рекомендованно использовать как провизорный. Обосновывается целесообразность морфологической верификации диагноза, за исключением случаев клинко-рентгенологической картины ОИП [28].

В 2013 году опубликовано новое руководство ATS/ERS, в котором принят ряд дополнений. В частности, предложено разделение основных форм ИИП на 3 группы: хронические фиброзирующие (ИЛФ, НСИП), связанные с курением (ДИП, РБ-ИЗЛ) и острые/подострые (ОСИП, КОП). Кроме того, диагноз «НСИП» утратил статус «провизорного», были сформулированы четкие диагностические критерии для клеточного и фибротического типов заболевания [32].

В настоящее время считается общепринятым деление всех ИЗЛ на 4 большие группы: ИЗЛ с известной этиологией, ИИП, гранулематозы (саркоидоз) и другие/редкие ИЗЛ. Классификация представлена на рисунке 1 [28, 32, 34, 175].

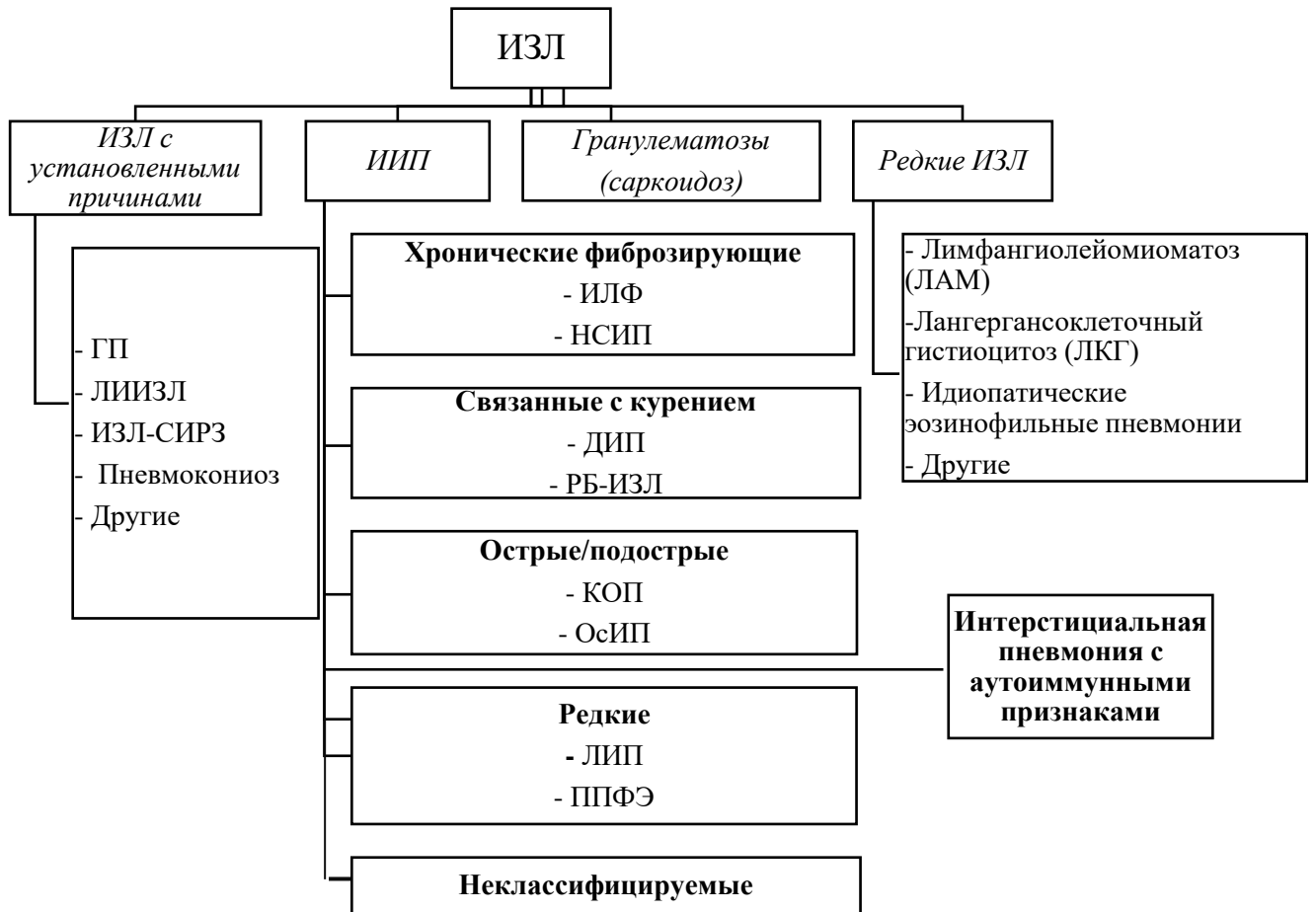


Рисунок 1 – Классификация ИЗЛ

Необходимо отметить, что по мере накопления знаний мировое сообщество вводило новые дефиниции. Так, в 2015 г. опубликован совместный консенсус ERS/ATS, посвященный «интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» (ИПАП) для недифференцированных форм заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся ИЗЛ. Были предложены диагностические критерии, основанные на сочетании 3 групп признаков: клинических (специфические экстраторакальные симптомы), серологических (специфические аутоантитела (АТ)) и морфологических (специфические проявления при функциональных, рентгенологических и гистологических исследованиях) [34]. По мнению авторов, ИПАП целесообразно отнести в группу ИИП, так как ее причина не установлена.

Другим важнейшим открытием последних лет явилась эволюция понятия о легочном фиброзе. В последние годы в литературе активно обсуждается вариант фиброзирующего течения ИЗЛ, которое может быть характерно для значительного числа нозологий и сопровождаться более тяжелыми проявлениями и ограниченным ответом на традиционную терапию [218].

Все вышеперечисленное определяет трудный и длительный диагностический путь ИЗЛ. Верификация диагноза базируется на интегральной оценке клинических, рентгенологических и иногда морфологических данных [32].

Важнейшим этапом является тщательный сбор жалоб и анамнеза. Следует обращать внимание не только на респираторные симптомы, но учитывать и внелегочные проявления. Подробный анамнез позволяет заподозрить вторичную природу ИЗЛ. Необходимо уточнять наличие неблагоприятных воздействий, сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты, семейный анамнез ИЗЛ. Объективное исследование позволяет обнаружить как признаки легочного поражения (цианоз кожных покровов, деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», конечно-инспираторную крепитацию по типу «velcro»), так и признаки экстрапульмонального поражения (увеличение периферических лимфатических узлов, изменения кожных покровов, деформация опорно-двигательного аппарата) [15, 25, 111, 201].

Перечень исследований может различаться в зависимости от клинической ситуации. Всем пациентам с подозрением на ИЗЛ необходимо определение общего анализа крови (ОАК), С-реактивного белка (СРБ) и серологический скрининг на СИРЗ, включающий в себя определение ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) [25, 32, 201]. При саркоидозе требуется исключение туберкулезной инфекции [16, 169]. До настоящего времени специфические биомаркеры для диагностики различных ИЗЛ отсутствуют.

Рентгенография грудной клетки не обладает достаточной чувствительностью для диагностики интерстициальных изменений, поэтому методом выбора при диагностике ИЗЛ является КТВР грудной клетки. В основе методики КТВР лежат уменьшение толщины томографического слоя до 1–2 мм и использование алгоритма высокого пространственного разрешения (костного алгоритма) [15, 25, 29]. Для разграничения рентгенологических и морфологических изменений и клинического диагноза рекомендуется использование термина «паттерн». Описанные рентгенологические паттерны ОИП, НСИП, РБ-ИЗЛ, ДИП, ОП и ДАП соотносятся с соответствующими гистологическим паттернами [28, 32].

Важным этапом в диагностике ИЗЛ являются исследования ФВД, включающие в себя оценку вентиляционной функции легких (спирометрия, бодиплетизмография (БПГ)) и газообмена (пульсоксиметрия, в том числе проведение различных нагрузочных тестов и исследование диффузионной способности легких (ДСЛ)). Наиболее часто обнаруживаются снижение ДСЛ и нарушения ФВД по рестриктивному типу, однако выявляемые вентиляционные нарушения неспецифичны и не позволяют поставить диагноз определенного ИЗЛ. Основной точкой приложения являются возможность оценки тяжести состояния пациента и динамики

легочного процесса [15, 25, 111]. Необходимо отметить, что нормальные показатели ФВД не исключают интерстициального поражения, в связи с чем особую ценность приобретает серия исследований [64, 112]. Исследование ФВД может демонстрировать рестриктивные нарушения даже при отсутствии симптомов [46, 97]. Также возможны смешанные нарушения ФВД, обусловленные сочетанным поражением дыхательных путей и легочного интерстиция [98].

Эндоскопические методики вносят свой вклад в диагностику ИЗЛ. К ним относят проведение фибробронхоскопии (ФБС) со взятием на анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Процедура важна для проведения дифференциального диагноза, например, для исключения инфекционного генеза легочных изменений, а также может быть полезной для подтверждения некоторых нозологий, таких как саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит (ГП), эозинофильная пневмония (ЭП) или легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) [31, 51, 212]. В большинстве случаев анализ жидкости БАЛ неспецифичен и только дополняет клинико-рентгенологические данные [48].

В ряде случаев неотъемлемым этапом диагностического алгоритма является морфологическое исследование тканей легкого, легочных лимфатических узлов (л/у) и плевры. Возможными опциями являются малоинвазивные трансбронхиальная биопсия (ТББ) и трансбронхиальная криобиопсия (ТБКБ), а также хирургическая биопсия легкого (ХБЛ), которая может быть выполнена путем видеоассистированной торакоскопии (ВАТС) и торакотомии. ТББ обладает высоким профилем безопасности, однако ее диагностическая ценность при ИЗЛ не превышает 37% [62].

В последние годы широкое распространение получила ТБКБ, диагностическая ценность которой достигает 82% [62]. Опубликованный в 2022 году согласительный документ ведущих респираторных сообществ допускает использование ТБКБ наравне с ХБЛ при ИЛФ и других ПФ-ИЗЛ [94]. Однако исследование требует дорогостоящего технического оснащения, а высокая результативность достигается только при выполнении процедуры опытным специалистом и последующим проведением МДД [61, 66, 208].

ХБЛ дает ценные диагностические сведения, однако имеет ряд ограничений к использованию. Так, выполнение манипуляции противопоказано или нецелесообразно в случае рентгенологических признаков терминального легочного фиброза («сотовое легкое»), обширного поражения плевры или эмфиземы, который увеличивают риск ХБЛ, тяжелых нарушений ФВД (ДСЛ < 35%) и газообмена, а также при тяжелой сопутствующей патологии, пожилом возрасте, патологии свертывающей системы крови и других ситуациях, увеличивающих риски неблагоприятных исходов [108, 191]. Кроме того, сдерживающим фактором являются сообщения о повышении риска обострения ИЗЛ и даже смерти после процедуры. По данным исследователей, риск 30-дневной послеоперационной летальности

составляет 2-3% в тщательно отобранных группах, и достигает 10-20% в случае недооценки противопоказаний [65, 159, 191]. При саркоидозе выбор места получения материала обусловлен локализацией патологического процесса у конкретного индивидуума, по показаниям возможно проведение медиастиноскопии или внелегочной биопсии при соответственной локализации заболевания [16]. Кроме того, реализация потенциала ХБЛ возможна только в случае работы высококвалифицированного морфолога, имеющего опыт работы с ИЗЛ. В противном случае, заключение может быть представлено неопределенными терминами, такими как «фиброз», «пневмонит», «интерстициальная пневмония» и т.д. [191].

В настоящее время накоплены данные о разных доменах ИЗЛ, что привело к смене диагностической парадигмы – обязательная морфологическая верификация любой интерстициальной пневмонии как «золотой стандарт» диагностики осталась в прошлом. Ей на смену пришел динамический мультидисциплинарный подход, включающий в себя коллегиальное обсуждение и верификацию диагноза с привлечением пульмонолога и рентгенолога, а при необходимости и морфолога, ревматолога, профпатолога и других специалистов. Смена диагностического подхода обусловлена сочетанием большого количества нозологий, входящих в группу ИЗЛ, и возможностью выявления одних и тех же клинических проявлений, КТВР- и морфологических паттернов при разных заболеваниях, а также обнаружении различных морфологических изменений при получении нескольких образцов у одного пациента [25, 29, 32, 112, 201]. Впервые о возможности верификации диагноза «ИЛФ» без морфологического подтверждения при соблюдении определенных клинико-рентгенологических условий упомянуто еще в согласительном документе от 2011 года [33].

Однако, между заключениями разных мультидисциплинарных команд, сделанных на основании одних и тех же данных, может существовать значительная разница [25]. По данным Walsh et al., общий уровень согласованности, оцениваемый с помощью коэффициента Коэна  $\kappa$ , был равен 0,5 и был признан приемлемым ( $\kappa > 0,4$  клинически приемлем). Коэффициент  $\kappa$  был значительно выше среди нозологий, имеющих четкие классификационные критерии на момент проведения исследования. Так, высокий уровень согласия был достигнут для ИЛФ ( $\kappa = 0,6$ ) и ИЗЛ-СИРЗ ( $\kappa = 0,64$ ), тогда как при диагностике идиопатической НСИП и ГП коэффициент согласия был ниже приемлемого уровня [129].

Ключевым инструментом повышения степени согласия между членами МДД является разработка основанных на принципах доказательной медицины клинических рекомендаций для различных ИЗЛ [129]. Помимо этого, одним из возможных путей увеличения точности диагностики ИЗЛ служит включение ревматолога в основной состав членов МДД. Так, проведенное слепое проспективное исследование показало, что тщательный осмотр пациентов с впервые диагностированными ИЗЛ ревматологом привел в 21% случаев к смене ранее



диагностированного ИЛФ на различные ИЗЛ-СИРЗ, а также увеличению выявлению ИПАП на 77%. Кроме того, вмешательство ревматолога снижало необходимость проведения инвазивных процедур [176]. БАЛ и ХБЛ не используются в рутинной практике для диагностики ИЗЛ-СИРЗ. Их основным назначением является исключение инфекционных и злокачественных заболеваний [31, 208].

Параллельно с накоплением данных о различных ИЗЛ эволюционировали представления о лечении. В настоящее время ранняя и точная диагностика ИЗЛ крайне важна, так как различные болезни имеют разный прогноз и кардинально отличающиеся терапевтические подходы [152]. Ряд ИЗЛ характеризуется благоприятным течением, тогда как другие, такие как ИЛФ, имеют худший исход чем некоторые злокачественные новообразования, а медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [33, 152, 204]. Известно, что мужчины с ИЗЛ по сравнению с женщинами демонстрируют более высокий риск госпитализаций по любой причине [88] и худший прогноз при всех ИЗЛ, что может быть обусловлено как биологическими характеристиками мужского пола, так и гендерными особенностями образа жизни [184].

Немедикаментозная терапия ИЗЛ является важным компонентом лечения, позволяя корректировать симптомы и последствия ИЗЛ, тем самым улучшая качество жизни больных [138, 168]. Она включает в себя исключение пневмотоксичных воздействий, легочную и психологическую реабилитацию, длительную кислородотерапию ( $O_2$ ) при значимой гипоксемии ( $SpO_2$  в покое  $<88\%$ ;  $PaO_2 \leq 55$  мм рт.ст.) и трансплантацию легких при необходимости [9, 138, 168].

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) и в меньшей степени иммунодепрессанты – ключевые группы препаратов для лечения ИЗЛ, однако в последнее десятилетие накапливаются данные о недостаточной эффективности и даже об ухудшении показателей здоровья в связи с побочными эффектами этой терапии у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ [71]. При ИЛФ, который является классическим ПФ-ИЗЛ, достоверно установлено, что СГКС и иммунодепрессанты не только не замедляют скорость прогрессирования заболевания, но и увеличивают риск госпитализации и смерти [77, 134]. Вместе с тем, использование антифибротических препаратов (нинтеданиб и пирфенидон) демонстрирует замедление прогрессирования ИЛФ [34]. Кроме того, нинтеданиб продемонстрировал свою эффективность и при других ПФ-ИЗЛ. Отмечен терапевтический потенциал пирфенидона для лечения ПЛФ, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [94, 135, 144, 204].

Трансплантация легких – единственная опция, способная кардинально изменить течение прогрессирующего, несмотря на лечение, тяжелого ИЗЛ. К настоящему моменту 40-60% всех трансплантаций легких в мире проводится пациентам с ИЗЛ. В большинстве стран мира операция

остается малодоступной в связи со своей сложностью и большим спектром противопоказаний [106].

## **1.2 Распространенность и структура интерстициальных заболеваний легких среди взрослого населения. Регистры интерстициальных заболеваний легких**

Большинство патологий, объединенных в группу ИЗЛ, относятся к редким заболеваниям, однако совокупная распространенность ИЗЛ достаточно высока. По данным различных стран, верхняя граница распространенности этих состояний варьирует от 5 до 86 на 100 тыс. населения, также в настоящее время проводится несколько крупных эпидемиологических исследований, изучающих как распространенность всех ИЗЛ, так и отдельных нозологий и групп [39, 68, 206]. При изучении редких заболеваний одна из проблем заключается в том, что эта когорта характеризуется неполной информацией о заболевании и низким качеством эпидемиологических исследований. Некоторые заболевания настолько редкие, что страдающие ими пациенты никогда не принимали участие в исследованиях. Для восполнения имеющихся пробелов, Евросоюз рекомендовал создание информационных сообществ и регистров пациентов [141].

Регистр пациентов – это проспективное, обсервационное (наблюдательное) когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием [23]. Особенную ценность регистры представляют в ситуации, когда проведение рандомизированных клинических исследований затруднено, например, при изучении редких заболеваний [141]. Одной из задач медицинского регистра является оценка распространенности [23]. Распространенность (превалентность) – интенсивный показатель, который отражает частоту всех зарегистрированных, новых и выявленных ранее случаев болезни в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени [10].

К настоящему моменту сведения о распространенности и структуре ИЗЛ малочисленны и противоречивы. Сложности в оценке эпидемиологических характеристик ИЗЛ могут быть обусловлены истинным различием в распространенности заболеваний этой группы, вызванными возрастными, расовыми, культурными и внешнесредовыми различиями в исследуемых популяциях. Наряду с тем, эпидемиологические сложности обусловлены динамичным развитием данного направления в пульмонологии, приводящим к смене дефиниций и классификаций, а также различными методологическими подходами и даже особенностями регистрации данных пациентов [12, 28, 32, 100, 175]. Значительная часть регистров заполнялась на основании мнения

одного врача, и только с 2011 года появилось указание на важность проведения МДД при диагностике ИЗЛ [33].

Одним из первых был опубликован регистр пациентов с ИЗЛ в Нью-Мехико (США) в 1994 году. Особенностью данного исследования явилась методология сбора данных – распространенность оценивалась отдельно для мужчин и женщин, кроме того, для поиска пациентов с ИЗЛ старше 18 лет использовались пульмонологи и врачи общей практики, отчеты патологов, выписки из стационаров, свидетельства о смерти и протоколы аутопсий. По данным анализа, распространенность ИЗЛ у мужчин (80,9 на 100 тыс.) была больше, чем у женщин (67,2 на 100 тыс. населения). Авторами также было высказано предположение о том, что истинная распространенность ИЗЛ может быть выше, так как в ряде случаев ИЗЛ остаются нераспознанными [197]. В еще одной ранней работе – регистре ИЗЛ во Фландрии (Бельгия) принимали участие только пульмонологи. После подведения итогов сообщается о гораздо более низких показателях – 6,27 на 100 тыс. [173]. Указанную разницу можно объяснить разными методологическими подходами, приведшими к значительно более полному охвату популяции в Нью-Мехико. Необходимо подчеркнуть, что вышеуказанные исследования проводилось до пересмотра классификации ИИП в 2002 году [28].

Одним из первых после пересмотра классификации ИИП был создан регистр ИЗЛ в Греции в 2004 году. В исследование были включены как пациенты с известными заболеваниями, так и больные с впервые выявленными ИЗЛ. Распространенность ИЗЛ составила 17,3 на 100 тыс. населения [75].

В 2012 году было выполнено масштабное исследование, проведенное на территории густонаселенного департамента Сен-Сен-Дени, входящего в агломерацию Большой Париж (Франция). Основной целью этой работы являлась оценка распространенности и заболеваемости ИЗЛ. Немаловажным фактором, повышающим выявление пациентов с ИЗЛ, являлся тот факт, что во Франции ИЗЛ входят в список «30 хронических заболеваний» («Affections Longue Durée 30»). Нозологии, включенные в этот список, обеспечиваются 100% оплатой так долго, как это необходимо, поэтому пациенты более активно посещают своего лечащего врача. Пациенты с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) были исключены. В результате распространенность ИЗЛ оказалась значительно выше и составила 97,9 на 100 тысяч. Особенностью являлось включение в исследование пациентов старше 15 лет, тогда как в подавляющем большинстве исследований критерием включения являлся возраст старше 18 лет [155].

Данные о структуре ИЗЛ представлены более широко. По результатам исследования, проведенного в Нью-Мехико, в структуре ИЗЛ преобладали ИЛФ (22,5% от всех ИЗЛ, известных до начала исследования и 31,2% выявленных во время исследования), поствоспалительный фиброз (16,7% и 13,9% соответственно) и неуточненные ИЗЛ (11,1% и 9,8% соответственно)

[197]. Необходимо отметить, что в классификации ИИП от 2002 года термин «поствоспалительный фиброз» не фигурирует [28].

Во Фландрии среди ИЗЛ лидировал саркоидоз (31% с включением 1 стадии и 22% без нее). У 20% пациентов был диагностирован ИЛФ, у 13% ГП, у 9% НКИП [173]. По оценкам регистра RENIA, работавшего на юге Испании, а структуре ИЗЛ лидировали ИИП (38,6%), ИЗЛ-СИРЗ (21%) и саркоидоз (11,7%) [117].

Несмотря на существенные различия по распространенности ИЗЛ, по данным большого ряда сформированных регистров лидирующие позиции занимают ИЛФ, саркоидоз, ИЗЛ-СИРЗ, НКИП, НСИП и ГП, а к менее распространенным ИЗЛ относятся остальные ИИП, ЛИИЗЛ, ЛАМ, ЛКГ, ЛАП.

### **1.3 Распространенность отдельных нозологических единиц из группы интерстициальных заболеваний легких**

#### *ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ*

Примерно 15% всех больных с ИЗЛ имеют СИРЗ, хотя точная распространенность ИЗЛ-СИРЗ изучена недостаточно [111]. Заболеваемость ИЗЛ-СИРЗ возросла с 4,46 на 100 тысяч человек/год в 1995-2000 гг. до 12,32 на 100 тыс. человек/год в 2001-2005 гг., и продолжает увеличиваться, что вероятно обусловлено улучшением диагностики [111].

#### *ГП*

Данные о распространенности ГП зависели от климатических и экономических особенностей, а также от возраста участников. Так, по данным регистра ИЗЛ в Индии, ГП был самым распространенным ИЗЛ и составил 47,3% от всех ИЗЛ. Ведущим провоцирующим фактором являлись кондиционеры [100]. Согласно другим данным, доля ГП в структуре ИЗЛ составляет от 1,5% до 13,2% [175]. По данным исследователей из Европы и Северной Америки, распространенность ГП варьировала от 0,9 до 2,71 на 100 тыс. населения и существенно увеличивалась с возрастом, достигая 11,2 на 100 тыс. среди лиц старше 65 лет [74, 155]. По данным исследователей из Северной Америки, распространенность хронического гиперчувствительного пневмонита (ХГП) составляла 0,91-1,70 на 100 тыс., а распространенность фиброзирующего ГП – 0,41-0,8 на 100 тыс. населения [74].

#### *ЛИИЗЛ*

Способность разных препаратов провоцировать ЛИИЗЛ меняется от <1% до 58% [24, 70, 197]. По данным Duchemann и коллег, распространенность ЛИИЗЛ составила 3,7% от всех ИЗЛ, что соответствует 2,6 случая на 100 тыс. населения [155].

*НКИП*

По данным мета-анализа, проведенного в 2018 году, доля НКИП составляет около 12% среди всех ИЗЛ [85].

Сведения о распространенности и частоте ИЗЛ-ВИЧ, ЛИП, ассоциированной с общей варибельной недостаточностью (ОВИН) и ИЗЛ, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), отсутствуют. Превалентность некоторых ИЗЛ представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность и доля некоторых нозологий в структуре всех ИЗЛ

Нозология	Распространенность, на 100 тыс.	Распространенность в России, на 100 тыс.	Доля в структуре всех ИЗЛ
<b>ИЗЛ с установленной этиологией</b>			
Пневмококиоз [100, 117, 155]	3,5	нет данных	3-7%
<b>ИИП</b>			
ИЛФ [14, 80, 131, 155, 175]	3,3-45,1	8-12	11-40%
НСИП [24, 79, 155]	1-9	нет данных	2-25%
КОП [24, 132, 155]	0,8-0,91	нет данных	1-6%
ДИП [26, 75, 155]	0,14-0,8	нет данных	0,3-0,9%
РБ-ИЗЛ [26, 73, 75, 155]	0,07-0,2	нет данных	0,1-1,8 %
ЛИП [24, 26, 155]	нет данных	нет данных	0,3-0,9%
ИПАП [172]	нет данных	нет данных	7-34 %
<b>Гранулематозы</b>			
Саркоидоз [16, 26, 73, 155, 182]	5,9-160,0	8,2-51,5	20-42%
<b>Другие/редкие ИЗЛ</b>			
ИХЭП [27, 192]	нет данных	нет данных	0-2,7%
ЛКГ [24, 155, 175, 187]	0,3-0,7	нет данных	0,2-3,8%
ЛАМ [24, 155, 187, 210]	0,3-0,8*	нет данных	0,2-1%
ЛАП [73, 153, 155]	0,2-0,7	нет данных	0,2-0,6%

Примечание: \* – оценка для женской популяции. ИХЭП – идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония

Необходимо отметить, что все паттерны встречаются не только при соответствующих ИИП, но и при других заболеваниях, в первую очередь СИРЗ, что затрудняет оценку их распространенности [32, 45, 195].

Таким образом, показатели распространенности и структуры ИЗЛ широко варьируют. Тем не менее, можно отметить, что ИЛФ, саркоидоз и группа ИЗЛ-СИРЗ являются наиболее распространенными ИЗЛ по данным литературы.

#### **1.4 Этиологические, клинические, функциональные и рентгенологические особенности отдельных нозологий из группы интерстициальных заболеваний легких**

Как уже обсуждалось, ИЗЛ – обширная и крайне гетерогенная группа патологий, объединенная развитием в легочной паренхиме интерстициального воспаления и/или фиброза той или иной степени выраженности, однако различная по ряду этиологических, патогенетических и клинико-морфологических аспектов.

##### **1.4.1 ИЗЛ с установленной этиологией**

###### *ИЗЛ –СИРЗ*

СИРЗ – группа заболеваний, характеризующихся циркулирующей аутоантител и иммуноопосредованным поражением различных органов и систем. К этой группе относят системные заболевания соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит (РА), системную склеродермию (ССД), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Шегрена (БШ), полимиозит/дерматополимиозит (ПМ/ДПМ) и смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ), каждое из которых имеет четкие диагностические критерии [54]. Кроме того, в эту группу входит ряд других ревматических заболеваний, при которых также возможны ИЗЛ, а именно: васкулиты, ассоциированные с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), такие как гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопический полиангиит (МПА); спондилоартриты, рецидивирующие полихондриты, болезнь Бехчета и антифосфолипидный синдром [54].

СИРЗ могут поражать все структуры грудной клетки [18], однако ИЗЛ – одно из самых частых легочных проявлений СИРЗ, оказывающие непосредственное влияние на заболеваемость и смертность [37, 102, 124].

Ревматологические заболевания создают ряд сложностей в оценке симптомов. Так, суставные проявления СИРЗ ограничивают мобильность пациентов, что ведет с одной стороны к детренированности, а с другой к маскированию одышки. Одышка может быть проявлением частых сопутствующих заболеваний – анемии, болезней сердечно-сосудистой системы. Кашель нередко обусловлен побочными эффектами принимаемых лекарственных препаратов, курением или рецидивирующими инфекционными осложнениями иммуносупрессивной терапии [130].

Другие симптомы, такие как «барабанные палочки» и «часовые стекла», гипоксемия, легочная гипертензия/правожелудочковая недостаточность возникают в поздней стадии ИЗЛ и не могут использоваться для ранней диагностики [54, 78].

Все СИРЗ могут приводить к интерстициальному поражению легких, которое становится ведущим клиническим проявлением, при этом признаки ревматологического заболевания, в ряде случаев, могут характеризоваться латентным течением, что сопровождается существенными трудностями диагностики. По этой причине необходимо проводить скрининговое обследование на СИРЗ у каждого пациента с ИЗЛ, даже если клиническая вероятность ревматического заболевания кажется невысокой [54, 130]. Интерстициальное поражение легких может быть первым симптомом, но чаще диагностируется при уже установленном диагнозе СИРЗ [98, 102]. МДД, являющаяся «золотым стандартом» диагностики всех ИЗЛ, в этом случае приобретает особое значение. Коллегиальное обсуждение с участием пульмонолога, ревматолога и рентгенолога способствует своевременной диагностике и уменьшению количества инвазивных диагностических процедур [130, 133, 172].

Рентгенологические и морфологические паттерны соответствуют тем же вариантам интерстициального поражения при ИИП, что определяет необходимость тщательного сбора анамнеза и осмотра пациента для выявления подозрительных на СИРЗ симптомов при впервые выявленном ИЗЛ [54, 130].

Лечение ИЗЛ-СИРЗ осуществляется в рамках терапии основного заболевания [125]. При прогрессировании интерстициального поражения целесообразно назначение или увеличение дозы СГКС, в ряде случаев применяются цитостатические препараты [112]. Тем не менее, в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по критериям отбора, режимы и продолжительность иммуносупрессивной терапии при ИЗЛ-СИРЗ [111, 112, 125]. За последние несколько лет ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб при ИЗЛ-ССД, замедляя скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению с группой контроля [72]. Кроме того, показана эффективность нинтеданиба для лечения различных ПФ-ИЗЛ, в том числе ИЗЛ, ассоциированных с аутоиммунными ревматологическими заболеваниями, за счет замедления темпов снижения легочной функции после 52 недель лечения [94, 134, 135]. В случае рефрактерного течения заболевания должна быть рассмотрена возможность проведения трансплантации легких [106], однако при большинстве ИЗЛ-СИРЗ прогноз лучше, чем при ИИП, а в особенности при ИЛФ [69, 78, 98, 112].

Хотя при всех перечисленных выше заболеваниях существует риск развития ИЗЛ, при некоторых нозологиях он значительно выше, кроме того, для каждой нозологии описаны превалирующие паттерны (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика ИЗЛ при различных СИРЗ [17, 18, 36, 52, 54, 59, 98, 99, 102, 106, 111, 123, 127, 133, 156, 157, 158, 185, 198]

	ССД	РА	БШ	СмЗСТ	ПМ/ДПМ	СКВ	Васкулиты	АС
Факторы риска ИЗЛ	Диффузная форма Мужской пол Старший возраст Курение Старший возраст Анти-Scl-70	Мужской пол Старший возраст Курение Высокий титр РФ, АЦЦП	Мужской пол Старший возраст Стаж болезни Курение Повышение АНФ, РФ и СРБ	Дисфагия Феномен Рейно АТ к Ro52 РФ	Антисинтетазный синдром (АСС)	Дебют >50 лет Стаж болезни Острый волчаночный пневмонит (ОВП)	МПА, АНЦА к мелопероксидазе	Мужской пол Стаж заболевания
Манифестные ИЗЛ, %	≤ 45	2-10	11-15	54	15-95	10-16	7-47	Нет данных
Бессимптомные изменения по КТВР, %	70-90	19-70	75	52-85	23-61	≤ 30	Нет данных	40-90
Паттерн ИЗЛ	НСИП ОИП	ОИП НСИП ОП ДИП	НСИП ОИП ЛИП ОП ДИП	НСИП	НСИП ОП ОсИП ОИП ЛИП	НСИП ОИП ОП ОсИП ЛИП	ОИП НСИП	Апикальный фиброз Эмфизема НСИП
5-летняя смертность, %	> 10	34,4-43,5	11-39	20	53,3	14,7	16,2	Нет данных



## ГП

ГП или экзогенный аллергический альвеолит – воспалительное и/или фиброзирующее заболевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены [7].

Известно более 200 повсеместно встречающихся антигенов, являющихся потенциальными причинами ГП [91]. «Виновные» агенты разнообразны, имеют связь с географическим положением и в большинстве своем представлены белковыми антигенами животного происхождения. Также это могут быть полисахариды или небелковые химические соединения с низкой молекулярной массой (например, изоцианат) [62, 91]. Вместе с тем, более чем в половине всех случаев не удается определить причинный антиген [7, 91].

В настоящее время выделяют острую (ОГП) и хроническую (ХГП) формы ГП. ОГП характеризуется появлением гриппоподобных симптомов, кашля и одышки через 2-9 часов после ингаляции высокой дозы провоцирующего антигена, длительность заболевания менее 6 месяцев и зачастую заканчивается полным выздоровлением [1]. ХГП – необратимое и чаще прогрессирующее заболевание, вызванное повторяющимися ингаляциями низких доз «виновного» антигена, проявляющееся кашлем, одышкой, снижением массы тела. Кроме того, современные рекомендации определяют необходимость деления ХГП на фибротический и нефибротический варианты, а в случае фибротического течения требуется настороженность в отношении ПЛФ [7, 62]. Течение ГП может быть рецидивирующим [7].

КТВР-картина зависит от гистопатологической стадии на момент диагностики [62]. По аналогии с ОИП, предлагают выделять подтипы «типичный ГП», «вероятный ГП» и «неопределенный для ГП» при нефибротическом и фибротическом вариантах при описании КТВР у каждого пациента. [7, 62]. Типичная картина включает в себя один признак патологии легочной паренхимы («матовое стекло» или мозаичная плотность легочной ткани) и один признак патологии мелких дыхательных путей (плохо очерченные центрилобулярные очаги или воздушные ловушки) [7].

В отличие от ИЗЛ-СИРЗ, БАЛ играет важную роль в диагностике ГП. Наибольшее значение при цитологическом исследовании БАЛ имеет выраженный лимфоцитоз [31]. Лимфоцитарный профиль БАЛ является определяющим диагностическим критерием ГП при отсутствии гистологического подтверждения. Критериями лимфоцитоза БАЛ служат повышение доли лимфоцитов до  $\geq 30\%$  от общего числа клеток у некурящих и пациентов с нефибротическим ГИ и до  $\geq 20\%$  – у курящих и больных фибротическим ГП [1, 7, 212]. Кроме того, диагностическую ценность имеет определение показателя соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , при ГП это отношение менее 1 [108].

В случае невозможности уверенно диагностировать ГП на основании данных анамнеза, клинической картины, выявления специфических IgG, данных КТВР и анализа БАЛ, необходимо рассмотреть возможность проведения биопсии легких [7, 62]. В 36-65% случаев может быть диагностирована классическая триада, характерная для нефибротического ГП: клеточный бронхиолит, интерстициальная пневмония и интерстициальная гранулема [115]. При фибротическом ГП морфологическая картина может быть представлена в виде нескольких паттернов – ОИП, фибротическая НСИП или бронхиолоцентрический фиброз, при этом компоненты классической триады ГП могут отсутствовать [7, 90].

Ключевым шагом в лечении ГП является полное исключение дальнейших контактов с провоцирующим заболевание антигеном [115]. По некоторым данным, у пациентов с выявленной этиологией ГП прогноз лучше, чем у пациентов без доказанной причины [74]. Более продолжительный контакт с «виновным» агентом является фактором риска фибротического течения [190]. У части пациентов формируется гиперчувствительность более чем к одному антигену, поэтому рекомендовано избегать наиболее распространенных причин ГП [1].

В настоящее время ограничены данные, оценивающие эффективность и безопасность лечения ГП [115, 190]. Отмечается хороший терапевтический ответ при ОГП и при ранних стадиях ХГП, когда преобладает воспаление [71]. В качестве препаратов первой линии используется СГКС (преднизолон) в дозе 0,5-1 мг/кг, максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг, возможна комбинация с азатиоприном или микофенолата мофетилом [7, 115]. В случае прогрессирующего течения фибротического ГП, резистентного к терапии СГКС и цитостатиками, рассматривается вопрос о назначении нинтеданиба, который показал свою эффективность в замедлении темпа снижения ФЖЕЛ у пациентов с фибротическим прогрессирующим ГП [135].

### *ЛИИЗЛ*

ЛИИЗЛ может быть вызвано широким кругом лекарственных препаратов, которые приводят к развитию воспаления и в ряде случаев к формированию фиброза [3]. К настоящему времени известно более 1300 препаратов, манипуляций или субстанций, обладающих потенциальной пневмотоксичностью, и этот список регулярно пополняется. Препараты и возможные виды поражения легких каталогизированы в международной базе данных «Pneumotox» ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)). Наиболее частыми причинами ЛИИЗЛ являются противоопухолевые препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, амиодарон и антибиотики [70].

ЛИИЗЛ является официально признанным видом ИЗЛ согласно классификации ATS/ERS [32], но его клиничко-рентгенологические и патоморфологические признаки неспецифичны и трудноотличимы от других интерстициальных пневмоний. Более того, рентгено-

гистологические паттерны могут различаться внутри этой группы в зависимости от причинно-значимого вещества и особенностей конкретного индивидуума [3, 89].

В процессе диагностики ЛИИЗЛ важнейшим звеном является выявление причинно-следственной связи между проявлением ИЗЛ и приемом препарата, а также исключение альтернативного диагноза [70]. Важно отметить, что в случае с метотрексатом, вероятность развития интерстициального поражения не зависит от дозы и длительности приема препарата [127]. В отличие от метотрексата, кумулятивная доза амиодарона выступает значительным фактором риска для амиодарон-индуцированного ИЗЛ [70].

Наиболее часто ЛИИЗЛ визуализируется в виде билатерального полисегментарного базального и периферического «матового стекла» в сочетании с консолидацией. Возможно развитие КТВР-паттернов НСИП, ОИП, ГП, ОП и ОсИП [89]. Различные лекарственные препараты могут провоцировать широкий спектр гистопатологических паттернов, в связи с чем рутинное применение биопсии не рекомендуется [70].

Прогноз ЛИИЗЛ варьирует в зависимости препарата и рентгено-морфологического паттерна. По литературным данным смертность достигает 40% [3]. В случае продолжения приема интерстициальное поражение приобретает прогрессирующее фиброзирующее течение [89]. Отмена причинно-значимого лекарственного препарата и назначение СГКС составляют основу лечения ЛИИЗЛ [70].

#### *Пневмокониоз*

Пневмокониозы — интерстициальные заболевания легких профессионального генеза, вызванные длительным вдыханием неорганической пыли, характеризующиеся хроническим диффузным асептическим воспалительным процессом в легочной ткани с развитием легочного фиброза [20].

Ключевыми моментами в диагностике пневмокониоза выступают наличие соответствующего профессионального анамнеза и данные имидж-диагностики, а также исключение альтернативных диагнозов [20, 205]. Спектр веществ, являющихся потенциальной причиной пневмокониоза в современных условиях, расширяется, тогда как терапевтические возможности этой группы заболеваний ограничены [205]. Полное исключение провоцирующего фактора является единственной возможностью замедлить эволюцию болезни, которая может сопровождаться ПЛФ. В этом случае должно быть рассмотрено назначение нинтеданиба [135].

#### *ИЗЛ-ВИЧ*

Необходимо отметить, что до настоящего времени вопрос ИЗЛ при ВИЧ изучен недостаточно. Согласно литературным данным, около 2/3 всех инфицированных ВИЧ не принимают антиретровирусную терапию (АРТ), что делает их подверженным широкому спектру респираторных заболеваний, как инфекционного, так и неинфекционного характера, что требует

тщательной дифференциации интерстициального поражения [6, 82]. Исследователи из Дании установили, что у ВИЧ-инфицированных вероятность ИЗЛ увеличивается в 5 раз в сравнении с группой контроля [97]. Однако в датской когорте ВИЧ-инфицированные в 98,7% принимали АРТ с неопределимой вирусной нагрузкой, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на российскую популяцию.

Частым вариантом ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных является рентгено-морфологический паттерн ЛИП [82]. Также возможны НСИП, ОП, ГП, саркоидоз и в редких случаях ОИП [211]. Варианты ЛИП и НСИП преобладают у ВИЧ-инфицированных, не получающих АРТ, тогда как ГП и саркоидоз более характерны у больных на АРТ с достаточным уровнем CD<sub>4</sub> [178, 211, 219].

К настоящему моменту отсутствуют клинические рекомендации по ведению ИЗЛ-ВИЧ, возможным ключом к профилактике и лечению выступает своевременный старт АРТ [82].

### *ЛИП-ОВИН*

ОВИН – вид первичного иммунодефицита, который наиболее часто встречается у взрослых [42]. Вероятность ИЗЛ при ОВИН возрастает в 240 раз по сравнению с общей популяцией [13]. Возможно формирование ЛИП, ОП, фолликулярного бронхолита, гранулематозной болезни легких. Для дифференциального диагноза с саркоидозом используются характерные КТВР-признаки гранулем – чаще поражаются нижние доли легких, узелки заметные, большие, в большинстве случаев локализуются хаотично, характерно наличие бронхоэктазов [13, 42, 87].

Установлено, что ИЗЛ-ОВИН снижает качество жизни пациентов и ухудшает прогноз, однако общепринятые клинические рекомендации по лечению отсутствуют [13]. Имеются данные о положительном опыте использования СГКС и некоторых иммуносупрессоров (азатиоприн, ритуксимаб и микофенолата мофетил) [42].

### *ИЗЛ-ВЗК*

ИЗЛ в редких случаях могут осложнять течение ВЗК, включающих в себя неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона. Истинная распространенность неизвестна и может достигать 25% [59, 96].

Согласно данным международного проекта ECCO-CONFER, ИЗЛ диагностировалось у пациентов с уже установленным воспалительным заболеванием кишечника, медиана длительности заболевания составила 10,3 года. ИЗЛ характеризовалось вариабельностью течения от бессимптомных рентгенологических изменений до смерти вследствие развития легочного фиброза. При ВЗК визуализировались ОП, ОИП, эозинофильная пневмония и НКИП [96]. Большинство пациентов демонстрировали положительный ответ на назначение СГКС [59, 124].

### 1.4.2 Идиопатические интерстициальные пневмонии

В группу ИИП входит несколько ИЗЛ, объединенных сходными признаками [9, 15, 30, 32, 45, 53, 85, 132]:

- ✓ Этиология неизвестна
- ✓ Сопоставимая клиническая картина, включающая в себя прогрессирующую одышку и непродуктивный кашель, снижение массы тела, слабость
- ✓ Часто выявляется конечно-инспираторная крепитация при аускультации
- ✓ Двусторонние интерстициальные изменения по данным КТВР
- ✓ Преимущественно рестриктивные вентиляционные нарушения, снижение уровня SpO<sub>2</sub> и ДСЛ

Однако ИИП различаются по рентгено-морфологическим характеристикам, течению заболевания и прогнозу. Течение ИИП варьиabelно, от стабильного до быстро прогрессирующего [9]. При ряде ИИП, таких как КОП, возможно полное выздоровление [45].

Диагноз ИИП подразумевает исключение известных причин ИЗЛ, что достигается тщательным сбором анамнеза и клиническим обследованием, а также проведением скрининга на СИРЗ. Рутинные лабораторные показатели неспецифичны. Упомянутые в литературе биомаркеры ИЗЛ (KL-6, MMP-7, MUC5B, TOLLIP и др.) до настоящего времени не имеют широкого использования в клинической практике [62, 64].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) последних лет, изучавшие ведение ИИП, за исключением ИЛФ, малочисленны, поэтому лечение ИИП не стандартизовано. В этой связи особую актуальность приобретает впервые предложенная ATS/ERS в 2013 году классификация ИИП по течению заболевания [32]. Согласно этому подходу, лечение назначается в зависимости от степени тяжести заболевания и вероятности его обратимости. Обязательными шагами являются исключение потенциальных факторов риска, коррекция сопутствующих заболеваний, вакцинация, при необходимости легочная реабилитация [32].

ИЛФ – одно из наиболее распространенных и хорошо изученных ИЗЛ в целом и ИИП в частности. По данным ряда авторов, ИЛФ составляет до 43% в структуре ИИП и 11-31% всех ИЗЛ [24, 26, 75, 100, 132, 155, 197]. Факторами риска, увеличивающими вероятность развития заболевания и усугубляющими его течение признаны курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия (широкий спектр органических и неорганических пылей), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вирусные инфекции, генетические особенности [9, 33, 103, 199].

ИЛФ встречается у пациентов старше 50 лет с пиком заболеваемости на восьмой декаде жизни. Соотношение мужчин и женщин составляет 1,7-3:1 [140, 199]. ИЛФ не имеет

экстрапульмональных проявлений. При объективном исследовании у 50-90% пациентов выявляются изменения ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», при аускультации в задне-базальных отделах выслушивается конечно-инспираторная крепитация по типу «velcro» [9, 33].

КТВР играет ключевую роль в диагностике ИЛФ. Основным паттерном является ОИП, включающая в себя сочетание симптомов «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов и ретикулярных изменений разной степени выраженности, расположенных преимущественно базально и субплеврально. Выделяют типичный, вероятный и противоречащий ОИП наборы признаков [33].

В настоящее время ХБЛ утратила свой статус «золотого стандарта» для диагностики ИЛФ. В случае характерной клинической и КТВР картины (наличие ОИП) проведение ХБЛ не показано [9]. Хирургическая биопсия легких противопоказана у пациентов старше 65 лет или с ДСЛ  $\leq 45\%$  или ФЖЕЛ  $\leq 55\%$ , так как ассоциирована с повышением риска обострения ИЛФ и ранней послеоперационной летальностью [9, 33, 109]. ТББ не является адекватным методом морфологической верификации ОИП, но наряду с БАЛ может быть полезна при дифференциальной диагностике для исключения других заболеваний [33].

Морфологические паттерны при ИЛФ подразделяются на ОИП, вероятную ОИП, неопределенную ОИП и альтернативный диагноз [9, 33, 94].

Для диагностики ИЛФ необходимо исключение известных причин ИЗЛ в сочетании с одним из следующих признаков:

- Наличие КТ-паттернов ОИП или возможной ОИП
- Специфическое сочетание КТ и морфологических паттернов при наличии гистологической верификации [9, 94].

Для лечения ИЛФ используется два препарата с доказанной эффективностью: нинтеданиб и пирфенидон [94]. Большое значение имеет немедикаментозное лечение ИЛФ, включающее в себя длительную  $O_2$ -терапию при наличии ДН и легочную реабилитацию, а также коррекция осложнений и сопутствующих заболеваний [9, 33, 138].

Прогрессирование ИЛФ проявляется неуклонной потерей легочной функции и снижением ФЖЕЛ, приводящим к усилению одышки и снижению качества жизни [103, 122, 199]. ИЛФ отличает плохой прогноз, средняя продолжительность жизни у пациентов, не получающих антифибротическую терапию, составляет около 3 лет [103].

НСИП, по данным ряда авторов, является второй по частоте встречаемости в структуре ИИП [73, 131, 155]. В качестве самостоятельной нозологической единицы НСИП представлена в 2013 году, а ранее упоминалась в качестве отдельного паттерна [28, 32]. Выделяют два варианта

течения НСИП: клеточный, характеризующийся более благоприятным прогнозом, и фибротический, который встречается чаще и требует дифференциального диагноза с ИЛФ [32]. В отличие от ИЛФ, среди больных НСИП преобладают женщины, а средний возраст пациентов меньше, чем у пациентов с ИЛФ [79, 92, 160].

КТВР позволяет диагностировать НСИП и дифференцировать ее от ОИП с вероятностью более 70% [126]. Наличие и протяженность «сотового легкого» в наибольшей степени способствуют проведению дифференциального диагноза между ОИП и НСИП в пользу первой [92, 126, 195]. Наиболее характерные КТВР-изменения при НСИП включают в себя: 87% ретикулярные изменения, 82% тракционные бронхоэктазы, 77% снижение объема долей обоих легких, 44% «матовое стекло», 21% субплевральные участки разрежения легочной ткани, 13% области консолидации легочной ткани, 12% зоны эмфизематозной трансформации легочной ткани [195].

НСИП в сравнении с ИЛФ имеет более переменный прогноз. Существует три варианта течения НСИП: улучшение, стабилизация или ухудшение на фоне лечения и прогрессирование фиброза [195]. По данным исследования Travis и др., 5-летняя выживаемость составила 82,3%, а 10-летняя – 73,2% [92]. Выживаемость при идиопатической НСИП хуже, чем при вторичной, например на фоне СИРЗ [136, 160].

При выраженных симптомах или риске прогрессирования заболевания, препаратом выбора служат СГКС, возможна комбинация с азатиоприном и микофенолата мофетиллом для снижения риска побочных эффектов стероидной терапии [195]. В случаях фульминантного течения возможна индукция пульс-терапией метилпреднизолона. При плохом ответе на иницирующую терапию, возможно использование ритуксимаба [195]. В случае формирования ПЛФ доказана эффективность нинтеданиба [134, 135, 152].

ОП – патологический рентгенологический и морфологический паттерн, характеризующийся избыточной пролиферацией гранулематозной ткани в респираторных бронхиолах и альвеолах, и умеренно выраженным гранулематозным воспалением [32]. ОП может быть вторичным проявлением экстрапульмональных заболеваний, таких как СИРЗ, ВЗК, инфекции или онкология (вторичная ОП) или без установленной этиологии (КОП) [45]. У большинства (86,9%) пациентов ОП имеет вторичный характер заболевания [30]. Основой диагностики КОП является исключение потенциальных причин ОП и проведение МДД.

Заболевание носит подострый характер, клиническая картина развивается на протяжении нескольких недель, однако диагноз зачастую откладывается на 6-12 недель. Это связано с неспецифичностью проявлений и необходимостью проведения дифференциального диагноза в первую очередь с бактериальной пневмонией [45, 212]. Классическая клиническая картина включает в себя умеренную лихорадку, кашель, слабость, снижение массы тела и умеренную

прогрессирующую одышку. При аускультации можно обнаружить зоны крепитации над пораженными отделами легких. «Барабанные палочки» не характерны. Важными инструментами служат уровни лейкоцитов в периферической крови, СРБ и в особенности прокальцитонина, которые значимо ниже при КОП, чем при бактериальной пневмонии [212].

Преобладающие КТВР-симптомы: консолидация (74-81,8%) с симптомом воздушной бронхограммы, «матовое стекло» (68,1-99%), узелки (22,7-23%). Реже встречаются симптом обратного галло или атолла (18,1%) и ретикулярные изменения [56, 183]. Изменения часто двусторонние, тяготеют к костальной плевре и не имеют краниокаудального градиента, возможна их миграция [45].

Прогноз при КОП благоприятный, по данным китайских коллег 5-летняя выживаемость составила 98,3% [30]. При этом, по данным Chung et al. у 77% пациентов сохраняются некоторые изменения по данным КТВР после завершения курса лечения [183]. КОП отличается высоким положительным ответом на терапию СГКС, однако в ряде случаев ответ может быть частичным или отсутствовать. По данным итальянских исследователей, у 9,5% пациентов с КОП развился фиброзный паттерн, несмотря на терапию [56]. Среди факторов, указывающих на недостаточный ответ на терапию или вероятность рецидива, отмечают площадь зоны консолидации >10% от всех площади легких, наличие бронхоэктазов, двустороннее распределение изменений, частичный ответ на первичную терапию и низкая ДСЛ [45, 183].

СГКС является первой линией лекарственной терапии. К сожалению, дозовый режим и продолжительность приема в настоящее время остаются предметом дискуссий [45]. Известно, что преждевременное завершение терапии ГКС увеличивает риск рецидива [30].

К реже встречаемым формам ИИП относятся ИЗЛ, ассоциированные с курением. Согласно предложенной ATS/ERS классификации, к этой подгруппе ИИП относят ДИП и РБ-ИЗЛ [32]. Их доля в структуре ИИП составляет 2-7% [132, 155]. В сравнении с ДИП, отмечается более высокая корреляция между курением и развитием РБ-ИЗЛ [57, 212]. С морфологической точки зрения оба заболевания являются частью процесса аккумуляции макрофагов, и их гистологическая дифференциация может быть затруднена, однако разность их клинических проявлений, рентгенологической картины, ответа на терапию и прогноза обуславливают выделение двух отдельных нозологий [186].

РБ – частое субклиническое состояние среди курильщиков, характеризующееся накоплением пигментированных макрофагов в респираторных бронхиолах и умеренно выраженным воспалительным процессом [186]. Установлено, что у курильщиков, которым была выполнена биопсия легкого по другому поводу, РБ был выявлен у 90% пациентов [57]. Напротив, РБ-ИЗЛ более редкое заболевание, которое представляет собой более тяжелую форму РБ и



характеризуется нахождением пигментированных макрофагов в перибронхиальных альвеолярных пространствах [186].

Клиническая картина РБ-ИЗЛ носит подострый характер и проявляется одышкой, хрипами в груди и кашлем, который может сопровождаться отделением мокроты [174]. В подавляющем большинстве случаев морфологическая верификация не нужна. Диагноз можно поставить на основании клинической картины у курящего пациента, выявление нарушений ФВД по рестриктивному или смешанному типу, характерных КТВР изменений в виде мозаичного или диффузного «матового стекла», центрилобулярных узелков и утолщения стенок бронхов [29]. Определяющим диагностическим инструментом служит анализ жидкости БАЛ, в котором обнаруживаются пигментированные макрофаги и отсутствует лимфоцитоз [32, 212]. В случае выполнения ХБЛ при морфологическом исследовании определяются макрофаги с коричневой пигментацией, расположенные в дистальных дыхательных путях (респираторные бронхиолы, альвеолярные пространства) [57, 186].

Основой терапии является полный отказ от курения, что нередко приводит к клиническому и рентгенологическому улучшению [174]. В случае тяжелого или прогрессирующего течения препаратом выбора являются СГКС, однако данные об их эффективности противоречивы [174]. В случае выявления обструктивных нарушений ФВД, целесообразно добавление в терапию длительно действующих бронхолитиков [57].

При отказе от курения прогноз в большинстве случаев благоприятный. По данным длительного наблюдательного исследования Portnoy et al., как минимум 75% с РБ-ИЗЛ живы через 7 лет после установления диагноза, однако у некоторых из них отмечено частичное улучшение [174].

К одной из самых редких форм ИИП относится ЛИП, которая представляет клинко-патологическое состояние, возникающее вследствие воспалительной реакции бронх-ассоциированной лимфоидной ткани [139]. Большинство случаев ЛИП ассоциировано с широким спектром заболеваний, идиопатические случаи редки [32]. Число публикуемых случаев ЛИП значительно снизилось после 2002 года, когда ATS/ERS впервые были сформулированы критерии заболевания [28, 32].

Идиопатическая ЛИП чаще встречается у женщин. Может манифестировать в любом возрасте, но чаще в 30-50 лет [139]. Начало заболевания постепенное, непродуктивный кашель и одышка нарастают на протяжении нескольких лет. Также встречаются лихорадка, снижение массы тела, боль в грудной клетке и артралгия [120]. Идиопатическая ЛИП редко прогрессирует с развитием фиброза, поэтому «барабанные палочки» и крепитация отсутствуют. Экстрапульмональные проявления, такие как лимфаденопатия или гепатоспленомегалия, нехарактерны и должны служить поводом для дальнейшего обследования с целью исключения

вторичной ЛИП [120]. У 80% пациентов имеет место диспротеинемия в виде поликлонального повышения гаммаглобулина или моноклонального повышения IgG или IgM. Гаммапатия или гипогаммаглобулинемия повышает вероятность лимфопролиферативного заболевания [139].

По данным КТВР изменения распределены диффузно. К наиболее часто встречаемым признакам относятся хаотично расположенные тонкостенные кисты, занимающие менее 10% объема легочной паренхимы, «матовое стекло», плохо очерченные центрилобулярные и субплевральные узелки, утолщение междольковых и бронховаскулярных перегородок [28, 29].

Большинство пациентов получает СГКС, однако их эффективность в полной мере не изучена [139].

Течение ЛИП переменное и непредсказуемое, 5-летняя выживаемость при первичной и вторичной ЛИП составляет 33-50%, несмотря на лечение [120, 139].

В случае невозможности выставить окончательный диагноз даже после проведения полного обследования и коллегиального обсуждения используют термин «НКИП». В случае затруднений при установлении варианта ИЗЛ лечение должно быть направлено на наиболее вероятный диагноз и течение заболевания [32]. Уровень 5-летней выживаемости составляет 46-70% [85].

В первой декаде XXI века научное сообщество обсуждало гипотезу о том, что идиопатическая НСИП на самом деле является изолированной манифестацией скрытого СИРЗ [78, 125, 130]. В 2015 году экспертами ERS/ATS, предлагающего введение в клиническую и исследовательскую практику термина «ИПАП» и определение его критериев. Для постановки диагноза необходима комбинация как минимум по одному признаку изменений в двух из трех предложенных доменов: клиническом, серологическом и морфологическом. Морфологический домен состоял из КТВР и/или гистологических критериев [34]. К КТВР-паттернам относятся НСИП, комбинация НСИП и ОП, ЛИП. Однако, паттерн ОИП не исключает ИПАП при наличии хотя бы одного критерия из других доменов [172]. По некоторым данным, доля КТВР-паттерна ОИП достигает 54,6% от общего количества пациентов с ИПАП [101]. Необходимо подчеркнуть, что даже пациенты с ОИП по данным КТВР или биопсии могут соответствовать критериям ИПАП, но иметь худший прогноз по сравнению с пациентами с ИПАП и отличными от ОИП паттернами [101].

Возраст постановки диагноза и низкие исходные ДСЛ и ФЖЕЛ – независимые факторы риска высокой смертности. Около 35% пациентов с ИПАП демонстрируют прогрессирующее течение. Известно, что при ИПАП летальность ниже, чем при ИЛФ, но выше, чем при ИЗЛ-СИРЗ, при этом медиана выживаемости составляет около 6 лет [101].

### 1.4.3 Саркоидоз

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [16]. Относится к наиболее распространенным ИЗЛ, составляя 23-42% среди всех ИЗЛ [155, 175]. Поражение легких и торакальных лимфоузлов встречается более чем в 90% случаев, однако саркоидоз может поражать практически любой орган [43].

Исторически считалось, что саркоидоз поражает преимущественно молодых женщин европеоидной расы, однако накопление эпидемиологических данных свидетельствует о возможности дебюта заболевания вне зависимости от пола, возраста и имеет этнические и географические особенности [16, 43, 67, 169, 182].

Клинические проявления зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или хронического [16]. К острым формам можно отнести синдром Лефгрена (лихорадка, узловатая эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней легких) и «увеопаротидную лихорадку» — синдромом Хеерфордта-Вальденстрема (увеличение околоушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)) [16]. У части больных саркоидоз протекает бессимптомно. Самыми частыми симптомами являются слабость (80%), непродуктивный кашель (30-80% пациентов с легочным саркоидозом), одышка и лихорадка (20-60%) [16, 60]. Саркоидоз может быть установлен без проведения гистологического исследования в случае дебюта с синдромов Лефгрена и Хеерфордта-Вальденстрема, при характерной КТВР-картине и исключении альтернативных диагнозов [43, 169, 205].

Согласно последним документам, типичные изменения при торакальном саркоидозе включают в себя преимущественно очаговые или ретикулонодулярные изменения в средней и верхней зонах легких, расположенные преимущественно перилимфатически [29, 43, 215]. Кроме того, часто визуализируется двусторонняя симметричная прикорневая и медиастинальная лимфаденопатия [215]. Фиброз при саркоидозе преобладает в верхних отделах легких и проявляется как ретикулярные изменения, уменьшение объема/нарушение архитектоники легочных сосудов, тракционные бронхоэктазы, перибронхиальные/периваскулярные изменения [21].

Результаты исследования ФВД определяются характером и выраженностью легочного поражения и могут варьировать от нормальных показателей легочной функции до обструктивно-

рестриктивных вентиляционных нарушений и снижения ДСЛ разной степени выраженности. Исследование ФВД является неотъемлемым этапом динамического наблюдения пациента с целью своевременной диагностики прогрессирования саркоидоза и оптимизации терапевтической тактики [169].

Синдром Лефгрена обычно ассоциирован с доброкачественным течением заболевания, высоковероятной полной ремиссией, и не требует назначения иного лечения, кроме симптоматического [60]. Примерно 25% больных саркоидозом демонстрируют хроническое или прогрессирующее течение, а у 5-20% пациентов развивается фиброзирующий вариант заболевания, который соответствует IV стадии рентгенологических изменений [21, 218].

При оценке необходимости инициации терапии следует помнить о возможной спонтанной ремиссии саркоидоза более чем в 30% случаев [60]. Начало лечения необходимо при развитии недостаточности органов и систем, угрозе жизни или потере качества жизни [16]. К первой линии терапии относится преднизолон 25-40 мг с постепенным снижением дозы до минимально эффективной на срок до 12 месяцев [60]. При неэффективности или выраженных побочных эффектах к лечению добавляют метотрексат, микофенолата мофетил, лефлунамид, азатиоприн, биологическую терапию [16, 43]. В случае констатации прогрессирующего фиброзирующего течения и отсутствия эффекта от стандартной терапии показано назначение нинтеданиба [16, 21, 134].

Традиционно течение саркоидоза считается благоприятным, однако опубликованные недавно данные свидетельствуют о более чем двухкратном повышении риска смерти у больных легочным саркоидозом в сравнении с общей популяцией [67, 113]. Среди пациентов с фиброзирующим саркоидозом 6-летняя выживаемость составила 50% [16].

#### **1.4.4 Другие (редкие) ИЗЛ**

Как уже упоминалось, группа других/редких ИЗЛ, по данным исследований составляет от 3,2 до 6,3 в структуре всех ИЗЛ [175]. Одним из наиболее часто встречаемых вариантов ИЗЛ внутри группы (41%) является ЛАМ [155].

ЛАМ – редкое системное заболевание, которое проявляется кистозной трансформацией легочной ткани, хилезным выпотом и абдоминальными опухолями, включающими ангиолипому и лимфангиолейомиому [137]. В абсолютном большинстве поражает женщин репродуктивного возраста, однако казуистически редко встречается у мужчин и детей [119, 137]. Может встречаться как самостоятельное заболевание или выступать симптомом туберозного склероза.

Клиническая картина крайне разнообразна, варьирует от бессимптомного течения до быстро прогрессирующих форм. В трети случаев заболевание манифестирует спонтанным пневмотораксом, а за весь период болезни это осложнение встречается у 80% пациентов [137, 210]. У 2/3 больных ведущим симптомом является прогрессирующая одышка, в то время как кашель с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке и слабость встречаются реже [119]. Плевральный выпот, преимущественно правосторонний хилоторакс, сопровождает течение заболевания в 10-30% случаев [119, 137, 210].

Ведущим КТВР-симптомом являются двусторонние тонкостенные кисты без четкой локализации. Кроме того, преимущественно субплеврально в верхних отделах визуализируются очаги разной плотности от 1 до 10 мм [181].

Показатели ФВД неспецифичны, имеют значение в первичной оценке тяжести заболевания и динамическом мониторинге [137]. Нередко встречаются изменения ФВД по обструктивному типу [119].

Эксперты считают возможным диагностировать ЛАМ в случае характерных КТВР-изменений в комбинации с одним из следующих признаков: наличие туберозного склероза, ангиолипом, хилоторакса, лимфангиолейомиомиом или повышение сывороточного уровня сосудистого эндотелиального фактора роста  $D \geq 800$  пг/мл без использования инвазивных диагностических процедур при исключении альтернативных диагнозов [137].

В случае выраженных клинических проявлений и прогрессирующего течения ЛАМ эффективной терапевтической опцией является назначение сиролимуса, который способен не только улучшить легочную функцию, но и качество жизни, а также уменьшить размер ангиолипом, лимфангиолейомиомиом и аккумуляцию хилоторакса [137]. Согласно последним данным, 10-летняя выживаемость без лечения превышает 90% и оказалась лучше, чем считали ранее [119].

Еще одним редким ИЗЛ с преобладающим КТВР-кистозным паттерном является ЛКГ. В отличие от ЛАМ, ЛКГ поражает молодых мужчин и женщин, из которых более 90% имеют анамнез курения [202, 214]. Пик заболеваемости приходится на 20-40 лет [214].

Спектр клинических проявлений ЛКГ крайне широк и варьирует от бессимптомных рентгенологических изменений до жизнеугрожающего поражения внутренних органов [202]. Поражение легких при ЛКГ встречается у 50-60% больных, и часто бывает изолированным [202]. Среди экстрапульмональных проявлений несахарный диабет (40-70%), остеолитические процессы, часто поражается череп (60%), поражения кожи в виде папул, реже подкожных узелков или ксантелазм (15-30%), поражение л/у (5-10%), центральной нервной системы (5%) [166, 202]. У 15-30% больных ЛКГ протекает бессимптомно. Среди клинических проявлений описывают непродуктивный кашель, одышку, слабость/утомляемость [166]. В 15-20% случаев болезнь

манифестирует со спонтанного пневмоторакса, который может возникнуть в любое время заболевание, может быть двусторонним и рецидивирующим [214].

На ранних стадиях болезни обнаруживаются узелки размером от нескольких миллиметров до 2 см по данным КТВР. Возможно наличие кавитации в центральной зоне. По мере прогрессирования заболевания узелки сменяются тонкостенными кистами, расположенными преимущественно в верхних отделах легких [202].

В случае развития характерной КТВР-картины у молодых пациентов, имеющих анамнез курения, возможно избежать морфологической верификации диагноза [214]. БАЛ имеет диагностическую значимость при ЛКГ в случае обнаружения  $\geq 5\%$  CD1a-позитивных клеток (клетки Лангханса) [31, 214].

Первый и важнейший шаг в лечении ЛКГ – прекращение курения [186]. Среди ряда пациентов это единственная необходимая терапевтическая опция [214]. В случае тяжелого или прогрессирующего течения, несмотря на прекращение курения, в лечении используют СГКС (0,5-1 мг/кг), однако их эффективность не подтверждена крупными исследованиями [202, 214]. Трансплантация легких показана в случаях неуклонного прогрессирования заболевания [57].

Течение ЛКГ вариабельно и непредсказуемо, поэтому всем пациентом рекомендовано регулярное обследование 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года после установления диагноза. По данным Vassallo и коллег, при длительном наблюдении за больными ЛКГ, медиана выживаемости составила 12,5 лет, что было статистически значимо меньше, чем у людей того же пола и возраста без ЛКГ [214].

На сегодняшний день не разработано клинических рекомендаций для ИХЭП. Известно, что женщины болеют в два раза чаще мужчин, возраст дебюта заболевания от 30 до 50 лет [192]. Более 50% пациентов имеют различные проявления атопии, причем аллергические заболевания могут развиваться как до, так и после дебюта ИХЭП. Большинство пациентов никогда не курили [27]. ИХЭП характеризуется подострым началом, проявляется одышкой, кашлем и дискомфортом в грудной клетке, а также общими симптомами, такими как лихорадка и артралгия [27].

Важную диагностическую роль играют лабораторные данные: эозинофилия периферической крови ( $>1000$  клеток/мкл или  $>10\%$ ) и/или выявление  $>25\%$  уровня эозинофилов в БАЛ в сочетании с нормальным уровнем лимфоцитов и нейтрофилов [192]. Эозинофилия содержится также в анализе мокроты, однако она экспекторируется менее чем у половины больных ИХЭП [27, 171]. Двусторонние мигрирующие субплевральные участки консолидации и «матового стекла», превалирующие в верхних отделах легких, являются наиболее частыми КТВР-признаками ХЭП. Реже встречаются плевральный выпот, очаги, полости и ретикулярные

изменения [27, 47, 192]. Совокупность клинико-рентгенологических данных позволяет диагностировать ИХЭП без проведения биопсии легких [47].

Лечение ИХЭП необходимо начинать сразу после установления диагноза, так как спонтанное выздоровление крайне маловероятно, а отсутствие терапии приводит к формированию легочного фиброза [171]. СГКС продемонстрировали высокую эффективность в лечении, зачастую приводя к «драматическому улучшению» и полному купированию клинико-рентгенологических проявлений. Однако более чем в 75% случаев ИХЭП рецидивирует через месяцы и даже годы от первого эпизода, что может привести к длительному приему низких доз СГКС [192]. К препаратам второй линии относятся высокие дозы ингаляционных ГКС, ингибиторы интерлейкина-5 и анти-IgE препараты [171]. В большинстве случаев прогноз при ИХЭП благоприятный [27].

ЛАП составляет 0,3-0,5% от всех ИЗЛ и характеризуется аккумуляцией альвеолярного сурфактанта и дисфункцией альвеолярных макрофагов [153, 175]. Более 90% всех случаев представлено первичным аутоиммунным ЛАП [153, 165].

Заболевание не имеет возрастных и гендерных особенностей [153]. Время дебюта и степень тяжести зависит от типа ЛАП [153]. Большинство пациентов с аутоиммунным ЛАП дебютируют на 3-5 декаде жизни с одышки при физической нагрузке, позже возможно присоединение неспецифических респираторных симптомов (кашель и/или продукция белой пенистой мокроты) или системные проявления (слабость и/или снижение массы тела) [104].

Типичные изменения по КТВР включают в себя зоны «матового стекла» в сочетании с утолщением междольковых перегородок и чередующиеся с участками неизменной паренхимы, приводя к виду «булыжной мостовой» [104]. До 20% случаев заболевание может осложняться легочным фиброзом, однако остается неясным, являются ли признаки фиброза случайной находкой, отражают естественное прогрессирование и формирование терминальной стадии заболевания или являются осложнением проводимого при ЛАП лечебного БАЛ [153].

БАЛ играет существенную роль в диагностике ЛАП. Жидкость БАЛ имеет «молочный» вид и содержит большое количество PAS-позитивных неклочных эозинофильных липопротеинов и макрофагов с PAS-позитивными внутриклеточными включениями [212].

Течение и подходы к лечению зависят от причины ЛАП [165]. В 25% случаев возможна спонтанная ремиссия [104]. В случае первичного ЛАП основой терапии является высокообъемный легочный лаваж, проводимый с индивидуально подобранной частотой. Уровень 5-летней смертности достигает 25% [165].

Легочный альвеолярный микролитиаз – редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявляющееся обширным накоплением кальций-фосфатных кристаллов в альвеолярном пространстве. Визитной карточкой заболевания является несоответствие между

умеренно-выраженными респираторными симптомами и выраженными рентгенологическими изменениями, включающими в себя множественные очаги до 3 мм, утолщение и кальцификацию плевры и междолевых перегородок, субплевральные кисты, «матовое стекло» и образующие паттерн «булыжной мостовой». Для диагностики возможно использование БАЛ или биопсии легких. Обнаружение кальций-фосфатных микролитов является патогномичным. В большинстве случаев течение легочного альвеолярного микролитиаза медленно прогрессирующее. Специфическое лечение отсутствует [164].

### **1.5 Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких и интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом**

Как обсуждалось ранее, для ИЗЛ свойственна комбинация воспаления и фиброза той или иной степени. Общеизвестно, что при ИЛФ формируется ПЛФ, однако исследования последних лет продемонстрировали, что при других распространенных формах ИЗЛ, таких как ХГП, НСИП, ИЗЛ, ассоциированных с аутоиммунными нарушениями и ряде других также развивается легочный фиброз, который может прогрессировать, а нозологии теряют свою специфичность и характеризуются схожими темпами клинико-функционального прогрессирования и рентгенологическими признаками легочного фиброза [110, 162, 218]. ИЗЛ относится к фиброзирующим на основании данных КТВР за предшествующие 12 месяцев при выявлении как минимум 10% ретикулярных изменений в комбинации с тракционными бронхоэктазами и/или «сотовым легким» [135].

Согласно исследованию Olsen et al., распространенность фиброзирующих ИЗЛ в США составляет 95,4 на 100 тыс. населения. У 60% из них констатировано ПФ-ИЗЛ, а его распространенность составила 57,8 на 100 тыс. населения [154]. По имеющимся на сегодняшний день данным, распространенность ПФ-ИЗЛ составляет 2,2-20,0 на 100 тысяч в Европе и 28,0 на 100 тысяч в США. 13-40% всех ИЗЛ развивают прогрессирующее фиброзирующее течение [154, 218].

По данным Simpson, не менее четверти от всех ИЗЛ составляет ИЛФ, а среди остальных ИЗЛ доля не-ИЛФ ПФ-ИЗЛ варьирует от 8,9% до 23,6%. Структура не-ИЛФ ПФ-ИЗЛ представлена ХГП (33,2%), НКИП (17,3%), ИЗЛ-СИРЗ (16,6%) и НСИП (14,2%). Средний возраст пациентов составил  $68,0 \pm 12,4$  лет, 53,4% из них были женщины [196].

Анализ данных 464 пациентов, у которых диагноз ИЗЛ подтвержден МДД в 2017-2019 гг. показал, что у 23% диагностирован ИЛФ, ИЗЛ-СИРЗ у 22,4%, ГП у 12,5%, НКИП у 9,5% и саркоидоз у 7,5%. Рентгенологические признаки фиброза выявлены у 67% больных не-ИЛФ ИЗЛ,



при этом фиброзные изменения были отмечены у 95% пациентов с НКИП, 86% с ИЗЛ-СИРЗ, 85% с ЛИИПЛ, 81% с ГП, 65% с ИЗЛ, связанными с курением, 54% с саркоидозом, 14% с КОП. Однако, критерии ПФ-ИЗЛ присутствовали только у 19% всех не-ИЛФ ИЗЛ, наиболее часто у больных ИЗЛ-СИРЗ (35,3%), ГП (23,5%) и НКИП (19,1%) [170].

В сравнении с остальными ИЗЛ, среди больных с ИЛФ статистически значимо чаще встречались мужчины старшего возраста, имеющие анамнез курения. Других закономерностей между различными параметрами и легочным фиброзом не выявлено [170].

Согласно данным Nasser и коллег, обследовавшим 1395 больных различными ИЗЛ, у 617 из них отмечались признаки легочного фиброза, а 168 из них демонстрировали признаки прогрессирования. В когорте преобладали женщины (57%), медиана возраста составила 61 год [161].

Среди предикторов прогрессирования ЛФ рассматриваются демографические характеристики, старший возраст, мужской пол, более обширное поражение по данным КТВР, более быстрая потеря легочной функции, ОИП по данным КТВР и персистенция вызвавшего ИЗЛ агента [53, 218].

Установлено, что при фиброзирующем ИЗЛ, вне зависимости от этиологии, итерационные циклы повреждения альвеолярного эпителия и попытки его репарации ведут к постепенному разрушению легочной паренхимы, которая в свою очередь заменяется отложением нефункциональной соединительной ткани, что сопровождается необратимой потерей легочной функции, развитием гипоксемии и ранней смертностью [114, 204].

Как известно, большинство больных ИЛФ демонстрируют быстрое снижение легочной функции и нарастание фиброза по данным КТВР, тогда как более 50% пациентов с не-ИЛФ легочным фиброзом отличаются хроническим стабильным течением заболевания или улучшением на фоне проводимой традиционной противовоспалительной терапии [77].

Термин «прогрессирующее течение ИЗЛ» достаточно долгое время использовался в клинических исследованиях, однако формирование определяющих критериев продолжается. В недавно проведенном исследовании INBUILD (Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases) были сформулированы приведенные ниже критерии [135]:

- Относительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  от должного через 24 месяца, не смотря на лечение;
- Относительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  от должного в сочетании со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода  $\geq 15\%$  через 24 месяца, не смотря на лечение;

- Относительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  от должного в сочетании с увеличением количества фиброза по данным КТВР через 24 месяца, не смотря на лечение;
- Относительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  в сочетании с прогрессирующими симптомами через 24 месяца, не смотря на лечение;
- Прогрессирующие симптомы в сочетании с увеличением фиброза по данным МСКТ, оцененные специалистом по торакальной рентгенологии через 24 месяца, не смотря на лечение.

ИЗЛ считается прогрессирующим при наличии хотя бы одного критерия. Необходимо исключить альтернативные причины вышеуказанных изменений, такие как инфекция или тромбоэмболия легочной артерии [94].

Клиническая картина ПФ-ИЗЛ лишена специфичности и наиболее часто проявляется неуклонно нарастающими одышкой и малопродуктивным кашлем в комбинации со снижением массы тела и ухудшением толерантности к физической нагрузке.

Согласно данным Simpson и др., средний период времени от направления в специализированный центр до заключительного диагноза составило  $311 \pm 273$  дней, при этом 20% пациентов продемонстрировали прогрессирование заболевания за этот период времени, несмотря на стандартную терапию [196].

Масштабное исследование японских коллег показало региональные различия в ведении больных ПФ-ИЗЛ. Так, пульмонологи из Европы и США уделяли большое внимание клиническим данным, а инструментальные обследования проводили только в случае ухудшения симптомов, тогда как пульмонологи из Японии проводили лабораторные исследования в 7 раз чаще, а КТВР более чем в 3 раза чаще [58].

Прогрессирующий характер легочного фиброза при ИЗЛ ведет к быстрому возникновению ДН, снижению качества жизни и увеличивает риск смерти [22]. Таким образом, ранняя и точная диагностика ИЗЛ и в особенности выявление фиброзирующего течения крайне важны, так как различные нозологии имеют разный прогноз и кардинально отличающиеся терапевтические подходы [152].

На сегодняшний день отсутствует лечение, способное радикально повлиять на ПФ-ИЗЛ. Вместе с тем, использование немедикаментозных методик, таких как ограничение пневмотоксичных воздействий, вакцинация, длительная оксигенотерапия и легочная реабилитация могут способствовать замедлению прогрессирования болезни и улучшению качества жизни [53]. Обязательной частью комплексной терапии ПФ-ИЗЛ является коррекция сопутствующих заболеваний [53].

Ключевым аспектом ведения ПФ-ИЗЛ является назначение антифибротической терапии, которая способна замедлить снижение легочной функции [53, 77, 134].

На основании клинического и патофизиологического сходства заболеваний, демонстрирующих прогрессирующий легочный фиброз было сделано предположение об единых патобиологических механизмах и ответе на одно и то же лечение. Недавно проведенное исследование INBUILD подтвердило гипотезу, показав эффективность нинтеданиба в виде замедления снижения уровня ФЖЕЛ в целом на 107,0 мл, а среди больных с ОИП по данным КТВР на 128,2 мл [135].

Другой препарат, показавший свою эффективность в лечении ИЛФ – пирфенидон продемонстрировал замедление снижения ФЖЕЛ при ИЛФ и неклассифицируемых ПФ-ИЗЛ [9, 143, 144].

Установлено, что ПФ-ИЗЛ отрицательно влияет на прогноз и увеличивает смертность. Так, по данным британских коллег, смертность среди больных с ПФ-ИЗЛ сопоставима с ИЛФ и более чем в 3 раза выше, чем при стабильном легочном фиброзе [196]. Аналогичные данные получены корейскими исследователями, при этом 5-летняя выживаемость не-ИЛФ ПФ-ИЗЛ составила 64,5% [162]. По данным коллег из Брюсселя, смертность при ПФ-ИЗЛ была в 4 раза выше, чем у больных без легочного фиброза и превышала показатели пациентов с ИЛФ [170]. Данные Brown и др. свидетельствуют о сопоставимых годовых темпах снижения ФЖЕЛ и смертности при ИЛФ и не-ИЛФ ПФ-ИЗЛ [204].

### **1.6 Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких**

Обширность и крайняя гетерогенность заболеваний из группы ИЗЛ неизбежно приводит к возникновению диагностических сложностей. При этом несвоевременно диагностированное заболевание ведет к увеличению числа обращений за медицинской помощью, снижению качества жизни и уменьшает выживаемость [64]. По данным мультинационального европейского опроса, только у 28% пациентов время от появления первого симптома до установления диагноза составило менее 3 месяцев, а у 40% больных этот период превышал 1 год [142]. По данным американских исследователей, медиана времени диагностики составила 7 месяцев (диапазон 0-252 месяца), при этом у 43% пациентов диагностический период потребовал более 1 года, а в 19% случаев более 3 лет [64]. По данным регистра IPF-PRO, медиана временного интервала от первого симптома до диагностики ИЛФ равнялась 13,6 [5,9;39,5] месяцев с максимальным периодом 274,3 месяца. Почти у 50% больных диагностика ИЛФ потребовала более одного года [209].

По данным Болотовой и соавт., 80% пациентов, у которых было диагностировано ИЗЛ, до направления в специализированный центр наблюдались с диагнозами «хронический бронхит» и «двусторонняя пневмония». При этом средняя длительность болезни составила  $5,7 \pm 31,6$  года, и только 1% больных не обращались за это время за медицинской помощью. Авторы отмечают недооценку клинических и рентгенологических данных. Спирометрия была выполнена только у 17% пациентов. Подводя итог, в качестве основной ошибки при диагностике ИЗЛ Болотова указывает на несоблюдение диагностического стандарта [5].

Вместе с тем, проведение диагностических манипуляций не всегда является ключом к диагнозу ИЗЛ. Так, интересно исследование американских коллег, проведших ретроспективный анализ всей медицинской документации 146 пациентов с ИЗЛ, в том числе до постановки диагноза. Было обнаружено, что до верификации ИЗЛ только у 84% были описаны изменения по КТ и у 62% по данным оценки ФВД, хотя повторный анализ продемонстрировал наличие отклонений у 100% больных [64].

Длительный диагностический поиск не всегда завершается успехом. Так, по данным опроса INTENSITY, более половины респондентов сообщили об одном ошибочном диагнозе на пути к истине, а еще 38% рассказали о двух и более. Среди ложных диагнозов лидировали бронхиальная астма (14%), пневмония (13%) и бронхит (12%) [40].

Ведущими причинами диагностических задержек авторы исследования INTENSITY называют, во-первых, широкую распространенность и неспецифичность симптомов ИЗЛ, которые возможны при различной кардиопульмональной патологии. Во-вторых, даже при верном направлении поиска требуются многочисленные диагностические процедуры, часть из которых являются инвазивными. Иногда диагностическое бремя сопоставимо с заболеванием. В частности, 28% опрошенных сообщили, что именно сложный диагностический процесс подтолкнул их к инвалидности или выходу на пенсию [40]. Авторы мультинационального европейского опроса сообщают, что среди причин задержки диагноза фиброзирующего ИЗЛ лидируют неспецифичность симптомов, потенциальная связь проявлений с возрастом и избрание другого заболевания как причины симптомов [142].

И если для ИЗЛ со стабильным течением или медленно прогрессирующих форм время диагностики не столь важно, то для ИЛФ и других быстро прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных поражений легких промедление может иметь фатальные последствия. По имеющимся данным, у пациентов с недиагностированными ИЗЛ темпы прогрессирования легочного фиброза были статистически значимо выше [133].

За последнее десятилетие одобрены два препарата для лечения ИЛФ – нинтеданиб и пирфенидон. Впоследствии область применения этих препаратов, в первую очередь нинтеданиба, существенно расширилась и включила в себя терапию ПЛФ любой этиологии [94].

Однако основной задачей антифибротических препаратов является замедление темпа прогрессирования легочного фиброза. Ни один из известных на настоящее время противофибротических препаратов не обладает потенциалом излечить легочный фиброз или уменьшить симптомы, улучшить качество жизни или легочную функцию [40]. Поэтому своевременное подключение всех возможных терапевтических опций крайне важно.

Обобщая вышесказанное, диагностика и ведение пациентов с ИЗЛ представляется одной из самых трудных задач современной пульмонологии. Учитывая неспецифичную клиническую картину и обширность потенциальных причин, врачи всех специальностей должны сохранять настороженность в отношении ИЗЛ, а при необходимости направлять больного на консультацию к пульмонологу. В свою очередь, врач пульмонолог только при комплексном и детальном изучении всех аспектов заболевания может диагностировать определенную форму ИЗЛ. Тщательный динамический мониторинг позволит определить прогрессирующий характер ИЗЛ и своевременно оптимизировать терапевтическую тактику, направленную на улучшение прогноза и выживаемости этой категории пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая схема исследования

Работа выполнена на кафедре клинической аллергологии и пульмонологии ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующий д-р мед. наук, доцент И.Н. Трофименко). Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №9 от 29.11.2018г). Все участники дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленной цели исследования был избран метод регистра. Создание регистра ИЗЛ инициировано в октябре 2015 года и носило проспективный характер. В мае 2020 года были подведены итоги и для дальнейшего использования регистр был передан врачам городского аллерго-пульмонологического центра ОГБУЗ ИГКБ №1 (ГАПЦ, главный врач Л.М. Лялина).

Первым этапом исследования являлся отбор пациентов на амбулаторном этапе в лечебных учреждениях г. Иркутска, оказывающих помощь пациентам с болезнями органов дыхания. Отбор осуществлялся путем распространения информационных писем и проведения образовательных конференций. Были даны рекомендации по направлению на консультацию всех пациентов старше 18 лет с уже установленными ИЗЛ, а также больных, имеющих двусторонние рентгенологические изменения по данным компьютерной томографии грудной клетки вне зависимости от наличия симптомов при исключении инфекционных, онкологических и кардиогенных причин заболевания.

На втором этапе все направленные пациенты были осмотрены на базе ГАПЦ. Большинству больных рекомендовано дообследование. Диагноз ИЗЛ верифицирован при помощи мультидисциплинарного обсуждения с участием двух/трех пульмонологов, имеющих опыт курации больных ИЗЛ и специалиста по имидж-диагностике, по потребности к дискуссии привлекали патоморфолога, ревматолога, профпатолога и других специалистов. Часть пациентов (n=34; 12,6% от общего количества больных в регистре) консультированы федеральными экспертами: пульмонологами, рентгенологами и патоморфологами РФ.

На третьем этапе работы данные больных с подтвержденными ИЗЛ были внесены в регистр пациентов с ИЗЛ города Иркутска.

На четвертом этапе работы осуществлялось динамическое наблюдение за включенными в регистр пациентами на протяжении 1-5 лет. Повторно осмотрены 71,3% больных как минимум

один раз через 1-12 месяцев. Периодичность осмотра определялась степенью тяжести и давностью заболевания. Через 1-5 лет оценивался исход заболевания. Для этого исследователь устанавливал контакт с пациентами или их родственниками или поликлиникой, к которой был прикреплен больной, для уточнения жизненного статуса. Оценивалась смертность от всех причин.

Пятым этапом работы явился анализ полученных данных.

Схема работы представлена на рисунке 2.

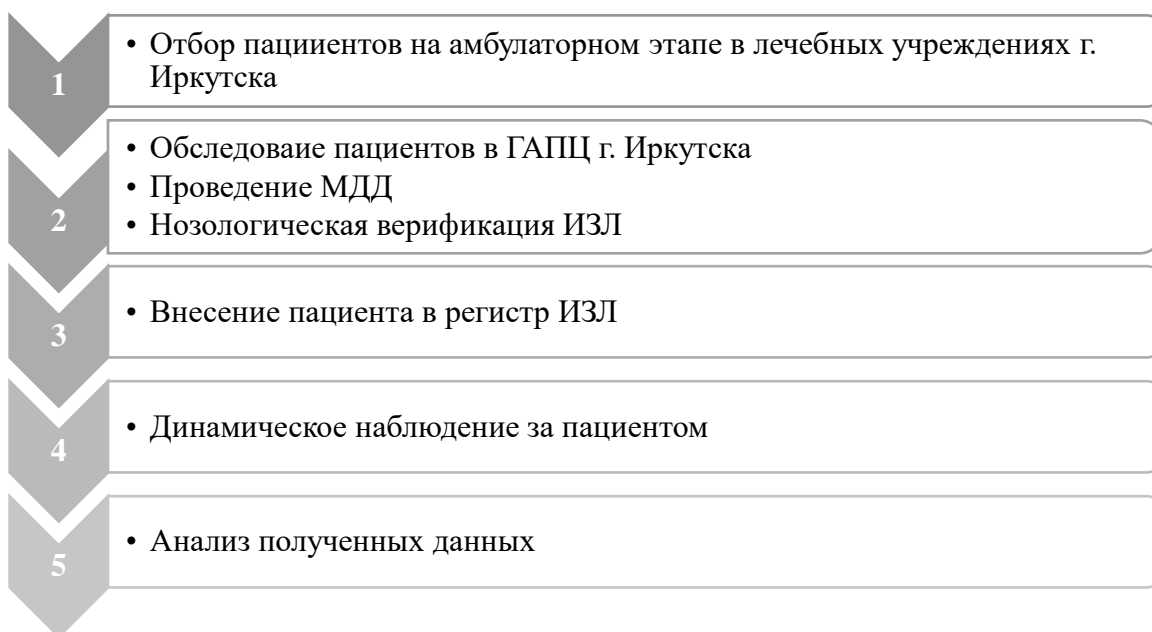


Рисунок 2 – Общая схема исследования

Пациенты рассматривались для включения в регистр ИЗЛ в соответствии со следующими критериями:

**Критерии включения:**

1. Пациенты с жалобами на кашель/одышку и двусторонними изменениями по данным КТВР грудной клетки.
2. Пациенты со случайно выявленными двусторонними изменениями по данным КТВР грудной клетки.
3. Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.
4. Возраст 18 лет и старше.

**Критерии исключения:**

1. Инфекционные причины двусторонних изменений в легких.
2. Онкологические причины двусторонних изменений в легких.
3. Застойные явления в малом круге кровообращения как проявление хронической сердечной недостаточности.
4. Внутригрудной саркоидоз без признаков поражения легких.

5. Острые ИЗЛ, характеризующиеся полным клинико-рентгенологическим выздоровлением.

## 2.2 Принципы диагностики ИЗЛ

Диагностика ИЗЛ проводилась на основании:

1. Жалоб пациента на наличие кашля, продукции мокроты, одышки, слабости, снижения массы тела, наличия лихорадки. Также учитывались другие экстрапульмональные симптомы. Интенсивность респираторных проявлений характеризовалась с использованием стандартизованных шкал. Выраженность кашля оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – отсутствие кашля, 10 – максимально интенсивный кашель, одышки по 4-бальной шкале Modified Medical Research Council (mMRC) (таблица 3) [15].

Таблица 3 – Модифицированная шкала тяжести одышки mMRC [15]

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет одышки	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с лицами того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выход за пределы дома или появляется при одевании и раздевании

2. Подробного анамнеза, включающего анализ имеющейся медицинской документации, выявление профессиональных воздействий и вредностей, факторов риска в быту, сопутствующих заболеваний и их терапию.

3. Осмотра пациента. Особое внимание уделялось оценке кожного покрова (акроцианоз, цианоз, маркеры системных ревматических заболеваний, наличие узловой эритемы или кожных проявлений саркоидоза), выявлению деформации фаланг по типу «часовых стекол» и/или «барабанных палочек», аускультации (двусторонняя крепитация в задненижних отделах по типу «velcro»).



4. Функциональных исследований. Всем больным проведена пульсоксиметрия (пульсоксиметр OxyWatch, Китай). У всех пациентов предпринята попытка проведения 6-минутного шагового теста (6-МШТ), однако 23,7% больных были вынуждены завершить выполнение теста раньше в связи с субъективным выраженным ощущением дыхательного дискомфорта и быстрым снижением уровня  $SpO_2 < 88\%$ . У 5,5% пациентов на момент включения в регистр уровень  $SpO_2$  был менее 88%, что делало выполнение 6-МШТ невозможным. Кроме того, 15,2% пациентов имели СИРЗ, сопровождающиеся значимым поражением опорно-двигательного аппарата, что затрудняло проведение пробы и интерпретацию ее результатов. Вследствие вышеперечисленного, пройденное расстояние не учитывалось, а в качестве конечной точки был принят уровень десатурации (%) в ответ на выполнение приемлемой для больного физической активности.

Спирометрия выполнена в 100% случаев. Исследование проводилось в положении сидя. Экспираторные маневры и требования к их воспроизводимости осуществлялись в соответствии с рекомендациями американского торакального и европейского респираторного обществ, опубликованных в 2005 году [95].

Для оценки вентиляционной функции легких использовался «лучший тест» из трех технически приемлемых и воспроизводимых измерений:

- Выдох должен быть резким с самого начала (объем обратной экстраполяции кривой объем-время, определяющий момент начала выдоха, должен быть менее 5% ФЖЕЛ или 100 мл (берется наибольший из этих показателей)).
- Достигнут один из двух критериев окончания форсированного выдоха:
  - А) Экспираторное плато по кривой объем-время (поток воздуха  $\leq 0,025$  л за последнюю секунду форсированного выдоха);
  - Б) Различие между наибольшими значениями ФЖЕЛ  $\leq 0,150$  л.
- Выдох должен проводиться с максимальным усилием от начала и до самого конца.
- Выдох не должен прерываться кашлем или смыканием голосовых связок в первую секунду форсированного выдоха.
- Необходимо получить воспроизводимые маневры: разница между ФЖЕЛ или объемом форсированного выдоха на 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в 2 лучших маневрах (воспроизводимость) не должна превышать 150 мл.

За «лучший тест» принимался тот, в ходе которого регистрировалась наибольшая величина ОФВ<sub>1</sub>. Анализировались ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Генслера).

У 80 пациентов выполнена БПГ (бодикамера Erich Jaeger Masterscreen, Германия). Плетизмография выполнялась в соответствии с рекомендациями ATS/ERS, согласно которым

разница между измеряемыми объемами и емкостями из трех проводимых дыхательных маневров не должна превышать 5% [229]. Анализировались следующие параметры: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем (ОО) и сопротивление дыхательных путей ( $R_{tot}$ ). В связи с малочисленностью результаты БПГ не анализировались в данной работе.

5. КТ грудной клетки, выполненной в 100% случаев. У 92% пациентов исследование выполнено с использованием технологии КТВР. Отличительные особенности КТВР [15]:

- Использование алгоритма высокого пространственного разрешения (high spatial frequency algorithm, high resolution algorithm, bony algorithm);
- Прицельная реконструкция – (target reconstruction, FOV = 30-35 cm);
- Толщина томографического слоя до 1,0 мм.

Внутригрудной саркоидоз был разделен на стадии в соответствии с данными лучевого обследования [15, 16].

6. Лабораторных данных. Всем пациентам определялся ОАК с лейкоцитарной формулой, СРБ, проводился скрининг на системные ревматические заболевания с определением РФ, АЦЦП, АНФ, а при необходимости и других маркеров. У больных ХГП в зависимости от анамнестических данных и предполагаемого этиологического фактора определялся уровень специфических IgG.

7. БАЛ. Исследование проведено 23 пациентам (8,5%). БАЛ выполнялся в положении сидя или лежа на спине. После осмотра бронхиального дерева фиброскоп устанавливали в просвете устьев передних сегментарных бронхов (3, 4, 5, 8). Для промывания бронхоальвеолярной структуры выбранного легочного сегмента используют по 50 мл (всего 150-200 мл) физиологического раствора температурой 37°C с аспирацией каждой порции жидкости в стеклянную или силиконизированную емкость электроотсосом при отрицательном давлении 50-100 мм Нг. После объединения всех порций аспирата полученную лаважную жидкость фильтровали и центрифугировали для приготовления мазков и подсчета эндопульмональной цитограммы с использованием счетной камеры Горяева [15].

8. Исследования патоморфологического материала при необходимости и отсутствии противопоказаний. Диагноз был верифицирован гистологически у 99 (36,7%).

Диагностика конкретных ИЗЛ осуществлялась на основании изложенных в таблице 4 критериев.

Таблица 4 – Диагностические критерии для различных ИЗЛ

Название	Основные клинические характеристики	Лабораторная диагностика	КТВР-картина	Особенности БАЛ	Гистология
<b>ИЗЛ с установленной этиологией</b>					
<b>ИЗЛ-СИРЗ</b>					
ИЗЛ-ССД [55, 123, 133, 148]	Критерии ССД Женщины преобладают Возможна конечно-инспираторная крепитация «velcro»	Анти-Sc1-70/АТ к топоизомеразе-1 и/или отсутствие антицентромерных АТ увеличивают риск ИЗЛ	Торакальная ЛАП увеличивает риск ИЗЛ Паттерны НСИП, ОИП. Редко ОП, ЛИП, ДИП	Неспецифично	Паттерны НСИП, ОИП, ОП, ЛИП, ДИП
ИЗЛ-РА [127, 133, 146, 150]	Критерии РА ИЗЛ чаще у мужчин Возможна конечно-инспираторная крепитация «velcro» «Барабанные палочки», «часовые стекла»	Высокие титры АЦЦП, РФ увеличивают риск ИЗЛ	Паттерны ОИП, НСИП ОП. Редко ОсИП, ДИП, ЛАП	Неспецифично	Паттерны ОИП, НСИП, ОП, ДАП, ДИП, ЛАП
ИЗЛ-ПМ/ДПМ [133, 158, 198]	Критерии ПМ/ДПМ Критерии АСС	Анти-Jo-1, АТ PL-7, анти-PL-12, анти- KS, анти-OJ, анти-EJ,	Паттерны НСИП, НСИП + ОП, ОП, ОсИП, ОИП	Неспецифично	Паттерны НСИП, НСИП + ОП, НСИП + ДАП, ОИП

	Женщины преобладают	анти-Zo, АТ к тирозил – т-РНК – синтетазе)			
ИЗЛ-БШ [49, 133, 156]	Критерии БШ Мужской пол Старший возраст Курение «Сухой синдром» Продолжительная болезнь	Положительный РФ или положительный АНФ или наличие анти-SSA/Ro и/или анти-SSB/La, АНА, повышение СРБ	Паттерны НСИП, ОИП, ОП, ЛИП	Неспецифично	Паттерны НСИП, ОИП, ОП, ЛИП
ИЗЛ-СКВ [128, 133]	Критерии СКВ Продолжительность болезни Дебют $\geq 50$ лет Мужской пол ОВП в анамнезе	Высокий уровень СРБ и криоглобулинов, гипокомплементемия, волчаночные клетки в сыворотке крови и серопозитивность по анти-U1-RNP	Паттерны НСИП, ОИП, ОП, ОсИП, ЛИП	Неспецифично	Паттерны НСИП, ОИП, ОП, ДАП, ЛИП
ИЗЛ-СмСЗСТ [133, 157, 166]	Сочетание проявлений двух и более СИРЗ Дисфагия Феномен Рейно	анти-U1-RNP АТ к Ro52 РФ	НСИП	Неспецифично	НСИП
ИЗЛ- васкулиты	Критерии васкулитов При МПА чаще	АНЦА	ОИП, НСИП	Неспецифично	ОИП, НСИП

[8, 133]					
ИЗЛ-АС [17, 106, 121]	Критерии АС Чаще болеют мужчины Продолжительность заболевания	95% имеют HLA-B27 антиген	Апикальный легочный фиброз, эмфизема легких, бронхоэктазы, «матовое стекло», ретикулярные изменения и очаги	Норма/повышение В- лимфоцитов и снижение нейтрофилов	Бронхо- и бронхиолоэктазы, полости, зоны фиброза, тонкостенные буллы
ХГП [1, 7, 63, 115]	Нет гендерных и возрастных особенностей. Ингаляция потенциальных антигенов в анамнезе. Медленно прогрессирующие кашель, одышка, слабость, потеря веса. При формировании фиброза – «velcro», «барабанные палочки», «часовые стекла»	Специфические IgG (преципитины) в сыворотке крови и жидкости БАЛ	Фиброз в верхних и средних отделах, перибронховаскулярн ый фиброз, «сотовое» легкое, мозаичное уплотнение, воздушные ловушки, центрилобулярные узелки, относительная сохранность нижних отделов	Лимфоциты $\geq 30$ % от общего числа клеток у некурящих и пациентов с нефибротическим ГП и $\geq 20$ % – у курящих и больных фибротическим ГП. $CD4+/CD8+ < 1$ При развитии фиброза – нейтрофильный тип БАЛ	ОИП-подобный НСИП-фибротический Бронхоцентрический фиброз Неклассифицируемый тип На фоне фиброза могут быть признаки воспалительного ГП

ЛИИЗЛ [3, 31, 70]	Причинно- следственная связь с приемом лекарственного препарата	Неспецифично	Паттерны ОП, НСИП, ОИП, ГП, ОсИП	Часто лимфоциты > 25% Эозинофилы > 1%	Все
Пневмокониозы [20, 205]	Контакт с высокофиброгенными пылями/ аэрозолями на рабочем месте, высокая пылевая нагрузка, табакокурение	Неспецифично	Узелки/узлы, интерстициальный фиброз вплоть до ОИП, «матовое стекло», мозаичность. Выделяют интерстициальную, узелковую и узловую формы	Зависит от вида пневмокониоза. При асбестозе и силикозе нейтрофильный характер БАЛ, асбестовые тельца и нагруженные кремнием макрофаги соответственно	Зависит от вида пневмокониоза
ИЗЛ-ВИЧ [6, 82, 211]	Крайне разнообразны	Инфицирование ВИЧ, подтвержденное иммунным блотом	Паттерны ЛИП, НСИП, ОП, ГП, саркоидная реакция, ОИП	Неспецифично	ЛИП, НСИП, ОП, ГП, саркоидная реакция, ОИП
ЛИП-ОВИН [13, 42, 87]	М=Ж Чаще дебют в молодом возрасте	Низкий уровень общих Ig A, Ig M, Ig G	ЛИП, ОП, фолликулярный бронхиолит,	Лимфоциты > 15%	Неинфекционные гранулемы, легочная лимфоидная

	Частые инфекционные заболевания		гранулематозная болезнь легких		гиперплазия, ОП, легочный фиброз
ИЗЛ-ВЗК [59, 96, 124]	Чаще мужчины со стажем ВЗК более 10 лет	Неспецифично	ОП, НСИП, ОИП, ЭП, саркоидная реакция	Лимфоциты > 15%	ОП, НСИП, ОИП, ЭП, саркоидная реакция
<b>Идиопатические интерстициальные пневмонии</b>					
ИЛФ [9, 94, 26122]	Возраст > 50 лет М:Ж 1,7-3:1 «Барабанные палочки», хрипы «velcro» Исключение известной причины ИЗЛ Изолированное поражение легких	Неспецифично	ОИП (сочетание диффузных ретикулярных изменений с «сотовым легким»±тракционными бронхоэктазами, преобладающие в базальных и кортикальных отделах Возможная ОИП (диффузные ретикулярные изменения, преобладающие базально и кортикально при	Повышение относительного уровня нейтрофилов	«Большие» признаки: фибробластические фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирование «сот»

			отсутствии противоречащих признаков)		
НСИП [31, 32, 79, 136]	Чаще болеют некурящие женщины среднего возраста Исключение известной причины ИЗЛ	Неспецифична	Билатеральная ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы, уменьшение объема легких и «матовое стекло», расположенное диффузно с преобладанием в нижних отделах легких. Возможны зоны консолидации, субплевральное щажение.	Возможно >15% лимфоцитов	Воспалительный интерстициальный клеточный инфильтрат из лимфоцитов и плазматических клеток. Пучки коллагена, переплетенные с клеточными инфильтратами и редкими фибробластическими фокусами. ±ОП



КОП [15, 32, 45, 46, 183]	Средний возраст 50-60 лет. М:Ж 1:1. Чаще у некурильщиков или бывших курильщиков, особенно среди женщин. Подострое течение Исключение известной причины ИЗЛ	Уровень прокальцитонина в норме	Двусторонняя консолидация с симптомом воздушной бронхограммы, нередко мигрирующая, в сочетании с «матовым стеклом». Расположены чаще субплеврально или перибронхиально, симптом обратного галло	Исключение инфекции. Часто лимфоциты > 25%	Легочная архитектура сохранена. Пятнистое распространение полиповидной грануляционной ткани в дистальных воздухоносных путях
ДИП [186]	Несколько чаще у мужчин. 80% больных имеют историю курения	Неспецифично	Двустороннее «матовое стекло» с преобладанием в базальных отделах	Пигментированные макрофаги 55-98%. Эозинофилы 5-10%	ТББ неэффективна. Пигментированные макрофаги, заполняющие альвеолы, утолщение межальвеолярных перегородок
РБ-ИЗЛ [57, 186]	Нет преобладания по полу и возрасту.	Неспецифично	«Матовое стекло» в сочетании с	Пигментированные макрофаги.	Пигментированные макрофаги,

	Подострый характер Курение, возможно в прошлом		плохо очерченными центрилобулярными узелками и утолщением стенок bronхов	Нормальный уровень лимфоцитов.	заполняющие респираторные bronхиолы и перибронхиальные альвеолярные пространства
ЛИП [31, 32, 120]	Чаще женщины 30-50 лет. Постепенное начало. Экстрапульмональные проявления нехарактерны	80% случаев поликлональное повышение гаммаглобулина или моноклональное повышение IgG или IgM	Диффузное «матовое стекло», центрилобулярные и субплевральные узелки, рандомные тонкостенные кисты Утолщение междольковых и bronховаскулярных перегородок	Лимфоциты $\geq 25\%$ Нормальное отношение $CD_4/CD_8$ (0,9-2,5)	Диффузная интерстициальная инфильтрация пораженных областей, преимущественно межалвеолярных перегородок преимуще ственно Т- лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами
НКИП [85]	Любое сочетание признаков, не позволяющее диагностировать конкретную нозологию				
ИПАП [34, 133]	1) трещины кожи дистальных фаланг	АНА $\geq 1 : 320$ , РФ в $\geq$ 2 раза от ВГН, АЦЦП, АТ к двуцепочечной	НСИП, ОП, НСИП+ОП, ЛИП, ОИП	Неспецифично	НСИП, ОП, НСИП+ОП, ЛИП, ОИП, диффузные

	<p>пальцев рук («рука механика»)</p> <p>2) изъязвление кончиков пальцев</p> <p>3) воспалительный артрит или утренняя тугоподвижность (скованность) суставов <math>\geq 60</math> мин</p> <p>4) телеангиэктазии на ладонях</p> <p>5) синдром Рейно</p> <p>6) беспричинный отек пальцев</p> <p>7) беспричинные фиксированные высыпания на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона)</p>	<p>ДНК, АТ SS-A (Ro и La), АТ к рибонуклеопротеину, АТ к Smith, АТ к Scl-70, АТ к tPHK-синтезазе, АТ к РМ-Scl, АТ к MDA-5</p>			<p>лимфоплазмочитарные инфильтраты</p>
<b>Гранулематозы</b>					

Саркоидоз [16, 43, 215]	Этиология неизвестна Чаще 30-50 лет, но возможен в любом возрасте М:Ж 1:1,95-2,8 Возможно поражение всех органов и систем. Клиническая картина очень переменчива	Повышение АПФ ≥150% от ВГН. Гиперкальциемия, гиперкальциурия	Диссеминация смешанного (очагового и интерстициального) характера с перилимфатическим распределением очагов. Возможна консолидация. Изменения преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области. Поражение внутригрудных л/у	Лимфоциты >25% (CD4), CD4:CD8 > 3,5:1	Неказеифициру- ющиеся эпителиоиднокле- точные гранулемы
<b>Другие (редкие) ИЗЛ</b>					
ИХЭП [2, 27, 47, 192]	М:Ж 1:2 Чаще 30-40 лет У 50% атопия Лихорадка, артралгии, похудение	Эозинофилия крови (>1000 клеток/мкл или > 10%) IgE повышен, но < 1000 МЕ/л	Мигрирующие участки консолидации и «матового стекла», расположенные преимущественно	>25% уровня эозинофилов нормальный уровень лимфоцитов и нейтрофилов	Большое количество эозинофилов и гистиоцитов

		Повышены СОЭ, СРБ	субплеврально в верхних отделах обоих легких		Возможны ОП и эозинофильный абсцесс
ЛКГ [2, 202, 203, 214]	Преимущественно 20-40 лет, гендерные предпочтения болезни не ясны. Имеют анамнез курения. Клиническая картина переменна. Возможен спонтанный пневмоторакс	Неспецифично	На ранних этапах очаги до 2 см. Затем тонкостенные кисты. Изменения расположены преимущественно в верхних отделах	$\geq 5\%$ CD1a-позитивных клеток (клеток Лангерганса)	Гранулемы, состоящие из CD1a-клеток. Расположены в стенках дистальных бронхиол и приводят к их деструкции
ЛАМ [2, 119, 137, 181]	Женщины репродуктивного возраста Хилезный плевральный выпот, абдоминальные опухоли Возможен спонтанный пневмоторакс	Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста D $\geq 800$ пг/мл у 70% больных	Тонкостенные кисты, расположенные диффузно и билатерально, круглые, четко очерченные, не имеющие связи со структурами грудной клетки. Субплевральные	Неспецифично	Легочные кисты и ЛАМ-клетки, позитивные для эстрогеновых рецепторов

			очаги, больше в верхних отделах, до 1 см		
ЛАП [2, 104, 153]	Не имеет гендерных предпочтений. Часто дебют в 30-50 лет	Неспецифично	Географическое распределение симптома «булыжной мостовой»	PAS-позитивные неклеточные эозинофильные липопротеины и пенные макрофаги с PAS-позитивными внутриклеточными включениями.	Альвеолы и терминальные бронхиолы заполнены PAS-позитивными массами
Легочный альвеолярный микролитиаз [137]	Клинико-рентгенологическое несоответствие: умеренные симптомы и большой объем поражения по КТВР	Неспецифично	Множественные очаги до 3 мм, утолщение и кальцификация плевры и междолевых перегородок, субплевральные кисты, «матовое стекло», «булыжная мостовая»	Кальций-фосфатные микролиты	Кальций-фосфатные микролиты

Примечание: 1) ВГН – верхняя граница нормы

2) Все паттерны расположены в порядке уменьшения встречаемости

### 2.3 Краткая характеристика больных

Всего на консультацию было направлено 302 пациента старше 18 лет, из которых в исследование вошли 270 больных. Больные ОГП, острой эозинофильной пневмонией (ОЭП) и саркоидозом I степени были исключены из анализа в случае полного разрешения заболевания в течение 6 месяцев (рисунок 3).



Рисунок 3 – Блок-схема, отражающая направленных и включенных в исследование пациентов

В исследование были включены 270 больных различными ИЗЛ в возрасте 18-88 лет. Медиана возраста пациентов составил 59 [46;67] лет. Было обследовано 112 (41%) мужчин и 158 (59%) женщин, гендерное отношение 1:1,4. Медиана возраста мужчин равнялся 60 [47;68] лет, женщин 57 [46;65] лет, статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не отмечено ( $p=0,19$ ).

После проведения МДД и верификации диагноза все пациенты были разделены на 4 группы согласно актуальной классификации ИЗЛ [8]. В группу ИЗЛ установленной этиологии отнесено 106 человек (39,3 % от всех ИЗЛ), в группу ИИП – 66 (24,4%), саркоидоз диагностирован у 74 пациентов (27,4%), а редкие ИЗЛ у 24 (8,9%).

### 2.4 Регистр пациентов с ИЗЛ

Современное медицинское сообщество идет по пути повышения эффективности и безопасности лечения, стандартизации предоставляемых услуг и систем здравоохранения в

целом. Ведение регистров пациентов с различными нозологиями является одним из инструментов, позволяющих решать эти задачи [11]. Все основные правила организации, создания и проведения регистров строго соблюдались на протяжении всего исследования. Регистр пациентов с ИЗЛ в г. Иркутске носил проспективный характер.

Для стандартизации полученных данных была разработана регистрационная анкета. В нее были включены следующие сведения о пациенте:

**1. Общие данные.** Включали ФИО больного, дату рождения и возраст, контактный телефон, ЛПУ по месту прикрепления, год установления диагноза, предшествующий диагноз, рост, масса тела на момент включения и 12 месяцев назад, индекс массы тела (ИМТ) на момент включения. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м).

**2. Жалобы** на одышку, кашель, мокроту, изжогу, слабость и другое, а также их детализация.

**3. Анамнестические данные.** Оценивались:

- продолжительность респираторных симптомов
- первый симптом
- наличие консультации пульмонолога до обращения больного в ГАПЦ
- статус курения. Пациенты были отнесены к 2 группам: одна группа – никогда не курили, другая группа – бывшие и актуальные курильщики. Согласно клиническим рекомендациям, бывшие курильщики определялись как лица, которые выкурили не менее 100 сигарет за всю свою жизнь, но за последние 28 дней не выкурили ни одной сигареты [246]. У больных из второй групп оценивался индекс табакокурения (ИТ). ИТ рассчитывался по формуле [15]:

$$\text{ИТ} = \frac{\text{Количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)}}{20}$$

- Профессиональный маршрут в течение жизни, профессиональные вредности и факторы риска

- Факторы риска развития ИЗЛ в быту (хобби, домашние животные, плесень и т.д.)
- Сопутствующие заболевания и их терапия
- Время от первого симптома до постановки диагноза
- Время от первого симптома до смерти.

**4. Физикальный осмотр.** Оценивались:

- Кожные покровы
- Периферические лимфоузлы
- Изменение концевых фаланг пальцев рук по типу «часовых стекол» и/или «барабанных палочек»



- Аускультация легких.
5. **Исследование газообмена и ФВД:** пульсоксиметрия, оценка десатурации на физическую нагрузку, спирометрия.
  6. **Лабораторные данные.**
  7. **КТВР-симптомы ИЗЛ.**
  8. **Гистологическое заключение при наличии.**
  9. **Лечение.**
  10. **Окончательный клинический диагноз.**
  11. **Оценка жизненного статуса пациента через 1-5 лет наблюдения.**

После заполнения анкеты информация переносилась в базу данных, оформленную в программе Microsoft Excel. В случае повторного визита в ГАПЦ, информация об этом также вносилась в базу данных.

Оценка распространенности ИЗЛ среди взрослого населения в городе Иркутске проходила с помощью формулы [10]:

$$\frac{\text{Количество всех ИЗЛ}}{\text{средняя численность населения}} \times 100\,000$$

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, постоянное население города Иркутска по данным на 1 января 2020 года составляло 623562 человека [19]. По информации Министерства здравоохранения Иркутской области, число лиц, проживающих в г. Иркутске, младше 18 лет 140659 человек. Таким образом, взрослое население города – 482903 человека.

## 2.5 Статистическая обработка результатов

Полученные результаты были внесены в специально разработанную базу данных в программе Microsoft Excel для операционной системы Windows и в дальнейшем подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 12.0 (Statsoft, Inc, США). Анализ полученных результатов проводили в соответствии со стандартными методами биомедицинской статистики. Описательные методы включали в себя проверку данных на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения выборочной совокупности использовались параметрические и непараметрические методы оценки количественных показателей. Для количественных данных с нормальным распределением анализ проводился с использованием параметрических методов: вычисление средних арифметических значений и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ), а в случае ненормального распределения данных применялись непараметрические методы: вычисление медиан и

интервала между 25 и 75 перцентилями (Ме [Q1;Q3]). Количественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%).

Для оценки различий между двумя группами использовались параметрические методы (двухвыборочный критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни) для количественных данных, критерий Манна-Уитни для ранговых данных и критерии Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера для качественных данных. Для оценки различий между тремя и более группами использовались параметрические (однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрические методы (критерий Крускала-Уоллиса), а также критерий Хи-квадрат для качественных данных. При выявлении статистически значимых различий в группах осуществляли парное сравнение для трех и четырех групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни для количественных и ранговых данных, а также оценка значений ожидаемых частот в таблице сопряженности для качественных данных. При попарных сравнениях использована поправка Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений.

Сравнительный анализ кумулятивной доли выживших на различные периоды времени выполнялся с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплана-Майера.

Достоверность различий определялась при  $p < 0,05$ .

На основании полученных результатов с помощью линейной многофакторной регрессии был создан оригинальный интегральный прогностический коэффициент, предназначенный для оценки риска развития легочного фиброза у пациентов с ИЗЛ (приоритетная справка № № 2022122685, приоритет от 22.08.2022 г.).

### **Глава 3. СТРУКТУРА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В ГОРОДЕ ИРКУТСКЕ**

Как уже упоминалось, ИЗЛ представлены гетерогенной нозологической группой, включающей заболевания неизвестной этиологии и поражения легочного интерстиция, связанные с другими заболеваниями, воздействием окружающей среды, приемом лекарственных препаратов и иными установленными факторами. Общая структура ИЗЛ отражена на рисунке 4. Группа ИЗЛ с установленной этиологией (I группа, n=106; 39,2%) и группа гранулематозов (III группа, n= 74; 27,4% ), в 100% случаев представленная легочной формой саркоидоза, являются самыми частыми вариантами, занимая 2/3 структуры ИЗЛ.

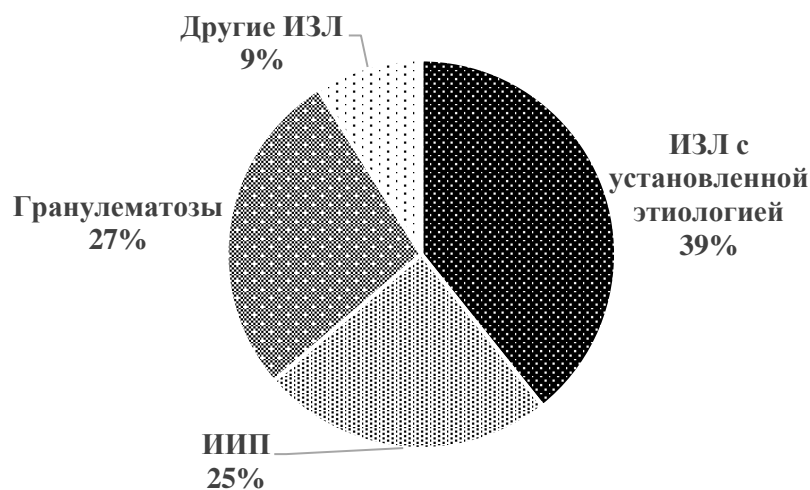


Рисунок 4 – Структура ИЗЛ

#### **3.1 Структура интерстициальных заболеваний легких по данным регистра**

Группа ИЗЛ с установленной этиологией является не только самой многочисленной, но и самой разнообразной и представлена интерстициальными поражениями легких, связанными с различными внешними воздействиями или ассоциированными с некоторыми заболеваниями. К группе ИЗЛ с установленной этиологией после проведения верификации диагноза отнесено 106 пациентов (39,3% от всех ИЗЛ). Состав группы проиллюстрирован на рисунке 5.

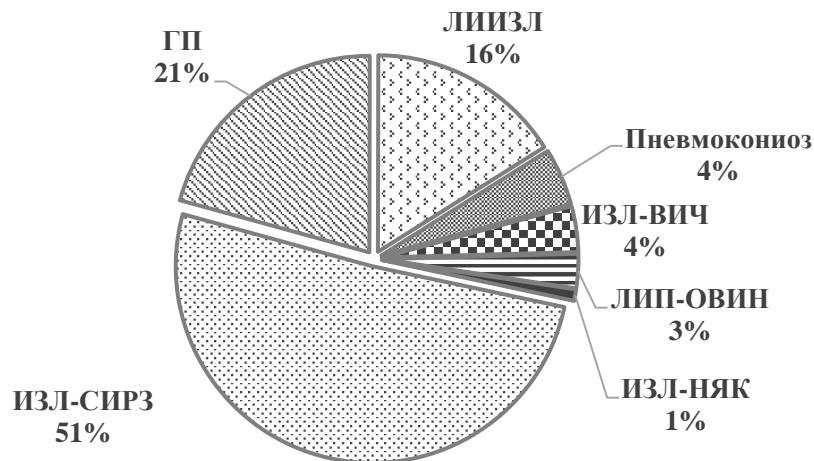


Рисунок 5 – Структура ИЗЛ с установленной этиологией

Из рисунка видно, что половину всех случаев ( $n=54$ ; 51%) составляют ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ, представленными обширным нозологическим рядом (рисунок 6), в котором наибольший удельный вес принадлежит РА и ССД – 61% среди всех СИРЗ.

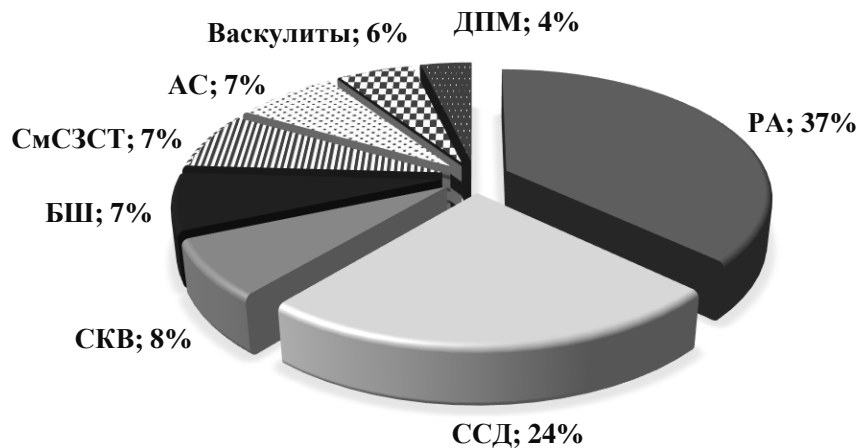


Рисунок 6 – Состав ИЗЛ-СИРЗ в структуре регистра ИЗЛ

Около трети случаев по частоте встречаемости приходится на ХГП ( $n=22$ ; 21%) и ЛИИЗЛ ( $n=17$ ; 16%). К более редким причинам относятся пневмокозиозы ( $n=5$ ; 5%), ИЗЛ, ассоциированные с ВИЧ ( $n=4$ ; 34%), ЛИП-ОВИН ( $n=3$ ; 2,8%), ИЗЛ на фоне неспецифического язвенного колита ( $n=1$ ; 0,9%).

ИИП составили почти 25% в структуре всех ИЗЛ. Среди 66 пациентов с ИИП более половины случаев (рисунок 7) представлены НСИП ( $n=21$ ; 32%) и ИЛФ ( $n=16$ ; 24%), реже встречались КОП ( $n=11$ ; 17%) и НКИП ( $n=9$ ; 14%). К редко диагностируемым формам ИИП отнесены ИПАП ( $n=5$ ; 8%), РБ-ИЗЛ ( $n=2$ ; 3%) и идиопатическая ЛИП ( $n=2$ ; 3%).

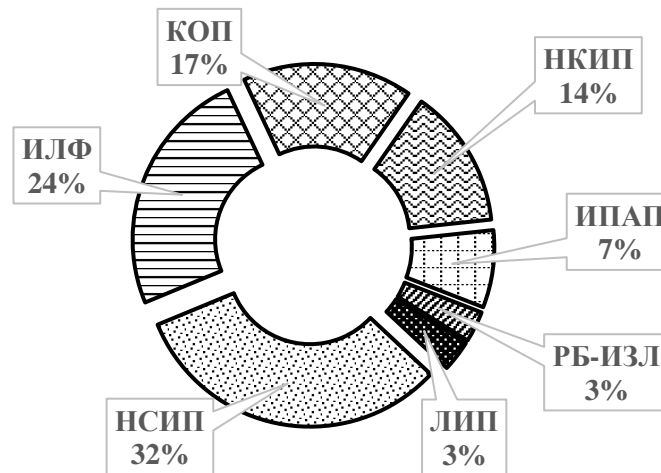


Рисунок 7 – Структура ИИП

Группа редких/других ИЗЛ составила не более 9% в структуре всех ИЗЛ и в 80% случаев представлена ИХЭП (n=10; 42%), ЛКГ (n=5; 21%) и лимфангиолейомиоматозом (n=5; 21%). Реже встречались легочный альвеолярный протеиноз (n=3; 13%) и легочный альвеолярный микролитиаз (n=1; 4%).

### 3.2 Распространенность интерстициальных заболеваний легких по данным регистра

Распространенность ИЗЛ среди взрослого населения в г. Иркутске составила 55,91 на 100 тысяч населения (таблица 5). При делении на группы согласно актуальной классификации, распространенность ИЗЛ с установленной этиологией (I группа) – 21,95 на 100 тысяч, а самыми встречаемыми из этой группы являются ИЗЛ-СИРЗ (11,18 на 100 тыс. населения), ХГП (4,55 на 100 тыс. населения) и ЛИИЗЛ (3,52 на 100 тыс. населения). Превалентность ИИП (II группа) составляет 13,66 на 100 тыс. населения, в пределах группы наибольшую распространенность имеют НСИП (4,34 на 100 тыс. населения) и ИЛФ (3,31 на 100 тыс. населения). В группе гранулематозов (III), представленной пациентами с легочным саркоидозом, болезненность достигала 15,32 на 100 тыс. населения. Распространенность других/редких ИЗЛ (IV группа) составила 4,96 на 100 тыс. населения.

Таблица 5 – Распространенность ИЗЛ в г. Иркутске

Нозология	n	Распространенность на 100 тысяч
Все ИЗЛ	270	55,91
<b>ИЗЛ с установленной этиологией</b>	106	21,95
<i>ИЗЛ-СИРЗ</i>	54	11,18
ИЗЛ-РА	20	4,14

ИЗЛ-ССД	13	2,69
ИЗЛ-СКВ	4	0,82
ИЗЛ-СмЗСТ	4	0,82
ИЗЛ-БШ	4	0,82
ИЗЛ-АС	4	0,82
ИЗЛ-васкулиты	3	0,62
ИЗЛ-ДПМ	2	0,41
ХГП	22	4,55
ЛИИЗЛ	17	3,52
Пневмокониозы	5	1,03
ИЗЛ-ВИЧ	4	0,82
ЛИП-ОВИН	3	0,62
ИЗЛ-НЯК	1	0,20
<b>ИИП</b>	66	13,66
НСИП	21	4,34
ИЛФ	16	3,31
КОП	11	2,27
НКИП	9	1,86
ИПАП	5	1,03
РБ-ИЗЛ	2	0,41
ЛИП	2	0,41
<b>Саркоидоз</b>	74	15,32
<b>Редкие ИЗЛ</b>	24	4,96
ИХЭП	10	2,07
ЛКГ	5	1,03
ЛАМ	5	1,03
ЛАП	3	0,62
Легочный альвеолярный микролитиаз	1	0,20

### 3.3 Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра

#### 3.3.1 Продолжительность диагностического пути для разных интерстициальных заболеваний легких

Группа ИЗЛ представляет значительные трудности для диагностики. Так, время от появления первого симптома до установления клинического диагноза ИЗЛ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет со значением медианы 12 [3;36] месяцев. Более подробно период времени, потребовавшийся для диагностики интерстициального поражения с момента первого клинического проявления или обнаружения рентгенологических отклонений при бессимптомном течении, представлен на рисунке 8.

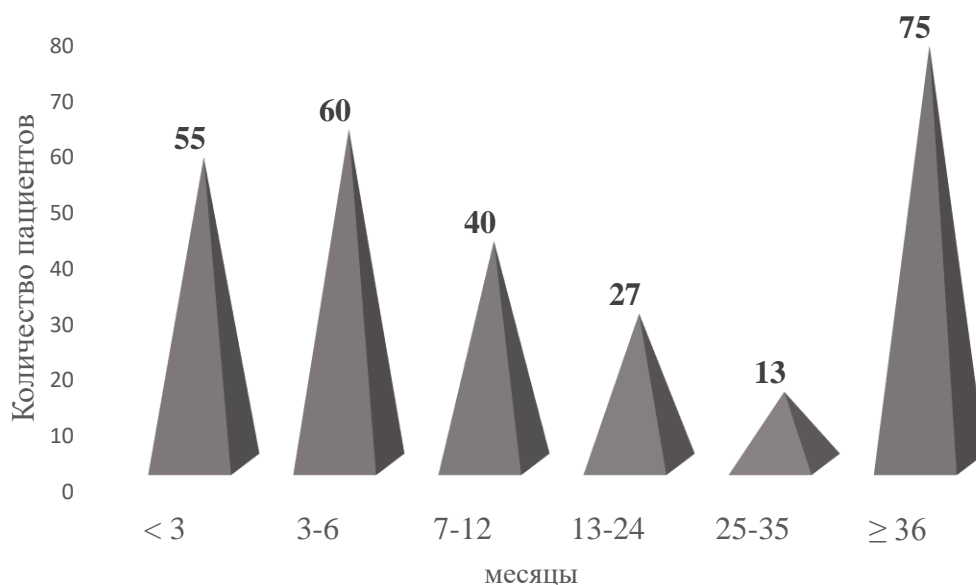


Рисунок 8 – Время, потребовавшееся для диагностики интерстициального заболевания легких

Как видно из рисунка 8, только у 155 (57,4%) пациентов ИЗЛ было диагностировано в первый год после клинического дебюта, а во второй и третий годы это число снижалось. У 75 больных (27,8%) для установления окончательного диагноза потребовалось более 3 лет (интервал 3-22 года).

При сопоставлении различных групп ИЗЛ прослеживается тенденция к более быстрой диагностике среди пациентов с саркоидозом (III группа) – 6 [3;24] месяцев и редкими ИЗЛ (IV группа) – 8 [2;30] месяцев в сравнении с I (12 [4;36] месяцев) и II (13 [3;36] месяцев) группами, однако статистически значимой разницы не зафиксировано ( $p=0,07$ ). Графическое отображение представлено на рисунке 9.

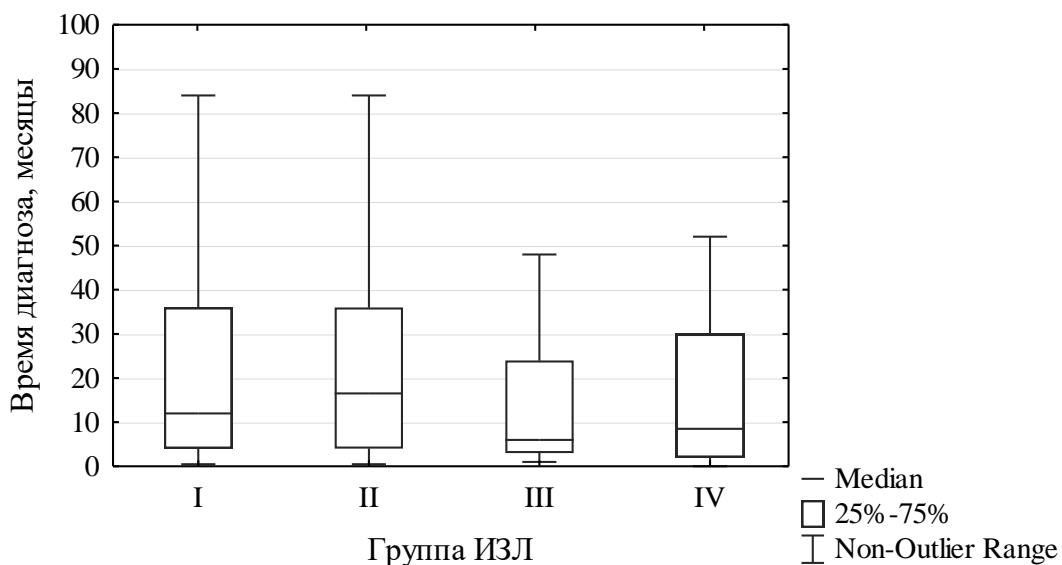


Рисунок 9 – Время от первого симптома до окончательного диагноза ИЗЛ по группам

При внутригрупповом анализе больных ИЗЛ с установленными причинами (I группа) выявлены статистически значимые различия по временному диагностическому интервалу ( $p=0,02$ ), что представлено на рисунке 10. Минимальное время диагностики потребовалось для подгрупп ИЗЛ-ВИЧ (2, 4, 6 и 6 месяцев) и лекарственно-индуцированных интерстициальных поражений (Me 3,5 [1;6] месяца), а максимальное для ИЗЛ-СИРЗ (Me 24 [5;60] месяца). Кроме того, диагностический путь при ИЗЛ-СИРЗ был наиболее вариабельным по продолжительности. В частности, у 75% больных время до установления диагноза не превышало 5 лет, однако в ряде случаев потребовало более 11 лет.

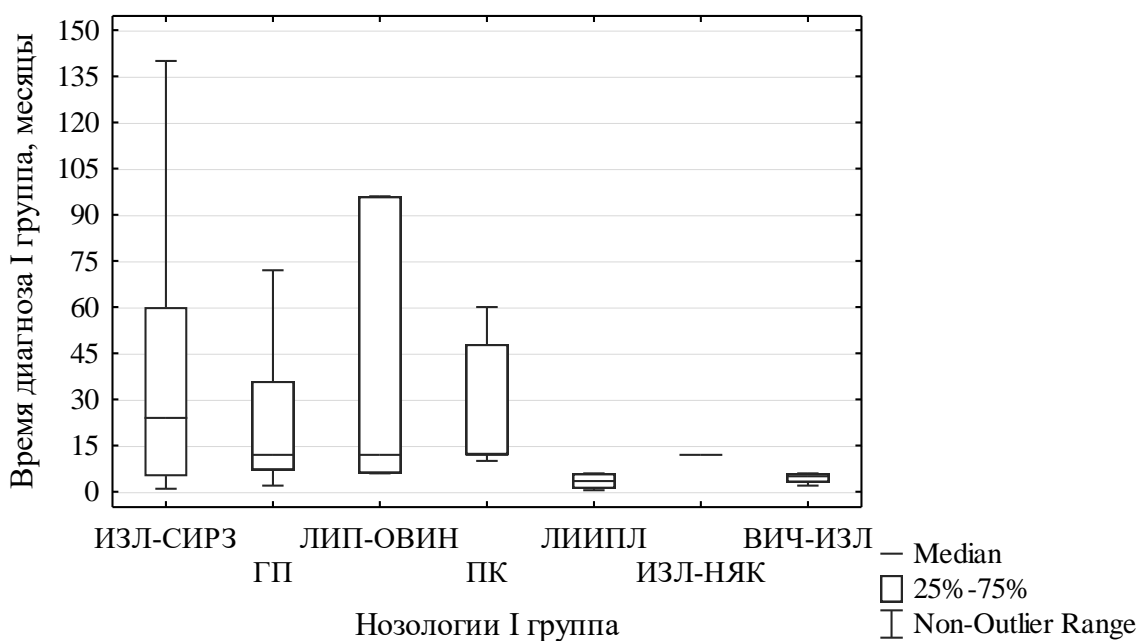


Рисунок 10 – Время диагностики ИЗЛ I группы (ИЗЛ с установленной этиологией)



Внутригрупповой анализ продолжительности диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний (рисунок 11) не выявил статистически значимых различий для разных нозологий ( $p=0,24$ ). Тем не менее, при оценке графического отображения обращает на себя внимание тенденция к более длительной диагностике НСИП (Me времени от возникновения первого симптома или выявления бессимптомных рентгенологических интерстициальных изменений – 30 [6;48] месяцев), КОП (Me 12 [1;36] месяцев), что, вероятнее всего, обусловлено более манифестной клинической картиной при этой нозологии и темпами прогрессирования при ИЛФ (Me 17,5 [9;32] месяцев). При этом, НСИП и КОП были наиболее гетерогенны по времени диагностики.

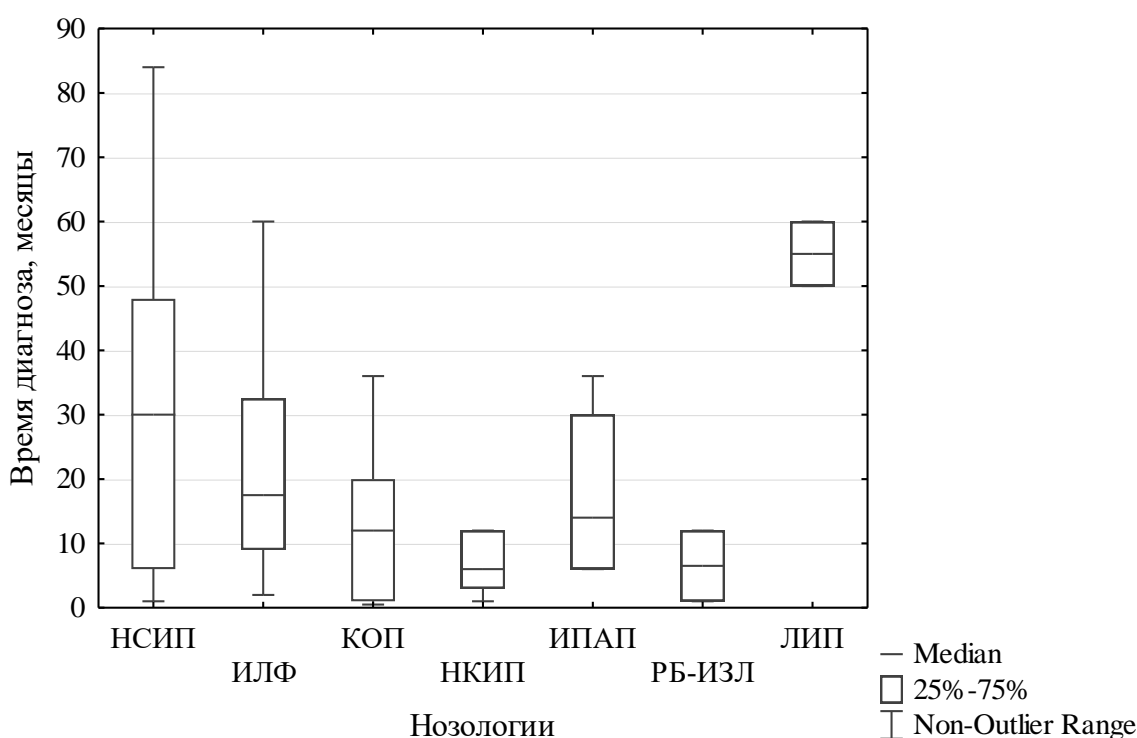


Рисунок 11 – Время диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний

При оценке времени установления диагноза внутри IV группы прослеживается тенденция к более быстрой диагностике идиопатических эозинофильных пневмоний – Me 3,5 [2;8] месяца, что можно объяснить наличием специфического биомаркера – легочной эозинофилии. Однако статистически значимые различия не получены ( $p=0,26$ ), что проиллюстрировано на рисунке 12. Кроме того, можно заключить, что диагностика ИХЭП осуществлялась во всех случаях в близкие между собой временные рамки, тогда как время диагноза при ЛАМ составляло от 0,5 месяцев до 15 лет, а при ЛАП от 1 года до 13 лет.

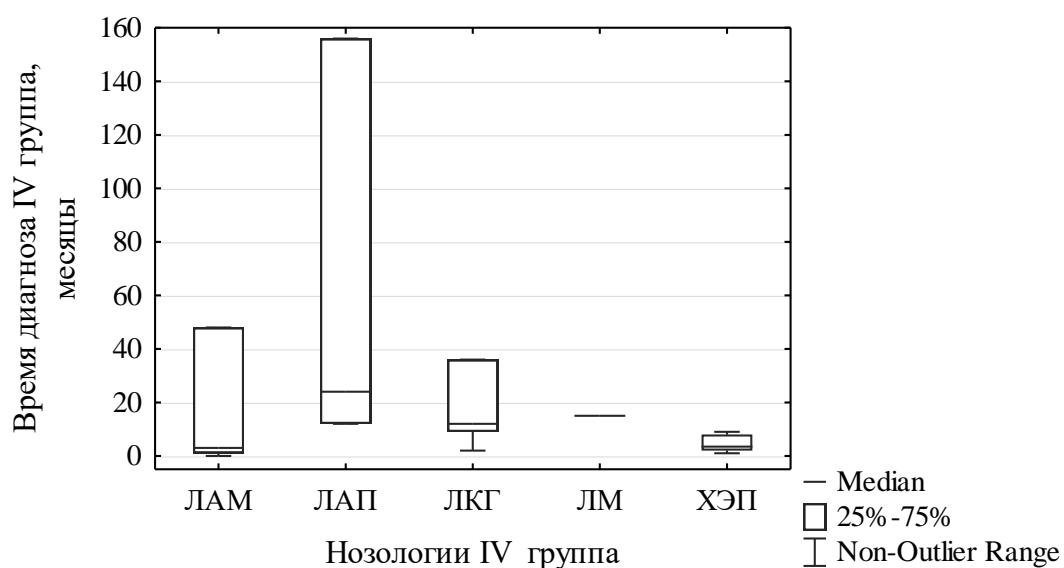


Рисунок 12 – Время диагностики ИЗЛ из IV группы (другие/редкие ИЗЛ)

### 3.3.2 Структура направительных диагнозов и причины задержки диагностики интерстициальных заболеваний легких

При обращении в ГАПЦ у большинства направленных пациентов не был установлен диагноз конкретного ИЗЛ. Структура диагнозов, с которыми наблюдались больные до включения в регистр, приведена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура направительных диагнозов в разных группах ИЗЛ

Нозология	Всего	I	II	III	IV	p
Число больных в группе	270	106	66	74	24	
Пневмония, n (%)	66 (24,4)	31 (29,2)	20 (30,3)	7 (9,5)	8 (33,3)	0,005
ИЗЛ уточненное, n (%)	56 (20,7)	25 (23,6)	11 (16,7)	14 (18,9)	6 (25)	0,65
Пневмосклероз, n (%)	34 (12,6)	19 (17,9)	10 (15,1)	5 (6,7)	0	0,03
ХОБЛ/БА/хронический бронхит, n (%)	34 (12,6)	15 (14,1)	13 (19,7)	5 (6,7)	1 (4,2)	0,07
Туберкулез, n (%)	29 (10,7)	3 (2,8)	2 (3,0)	24 (32,4)	0	<0,001
ИЗЛ неуточненное/диссеминированный процесс, n (%)	21 (7,8)	7 (6,6)	4 (6,1)	5 (6,7)	5 (20,8)	0,1
Другие заболевания, n (%)	11 (4,1)	1 (0,9)	3 (4,5)	4 (5,4)	3 (12,5)	0,06
Без диагноза, n (%)	11 (4,1)	3 (2,8)	1 (1,5)	6 (8,1)	1 (4,2)	0,2
Онкология, n (%)	4 (1,5)	0	0	4 (5,4)	0	0,01

ИБС, n (%)	4 (1,5)	2 (1,9)	2 (3,0)	0	0	0,44
------------	---------	---------	---------	---	---	------

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма

По частоте диагнозов, с которыми пациенты наблюдались до проведения МДД, лидируют различные варианты пневмонии (деструктивная, рецидивирующая, с затяжным течением, с исходом в пневмофиброз) –  $n=66$ ; 24,4%. Статистически значимо реже пневмония была заподозрена у пациентов с саркоидозом (I-II  $p=0,88$ , I-III  $p=0,002$ , I-IV  $p=0,76$ , II-III  $p=0,001$ , II-IV  $p=0,8$ , III-IV  $p=0,001$ ), что, обусловлено особенностями картины имидж-диагностики, а именно преобладания очагового паттерна, который, в свою очередь, объясняет и самый высокий (около 1/3 случаев) показатель установленного ошибочного диагноза туберкулеза в этой группе больных. При этом, многие пациенты получали противотуберкулезные препараты, а период времени, необходимый для исключения туберкулеза, составил 6 [4;18] месяцев. Медиана времени от появления первого симптома до установления диагноза ИЗЛ в подгруппе пациентов с направительным диагнозом «пневмония» составляет 5 [2;14] месяцев.

Вторым по распространенности во всех группах направительным диагнозом являлись разнообразные ИЗЛ. Среднее время диагностики при этом предварительном диагнозе равняется 12 [2;36] месяцев.

Третьим по частоте направительным диагнозом являлись различные варианты пневмосклероза, среди пациентов I и II групп этот диагноз фигурировал в 15-18% случаев, а в IV группе не встречался вовсе (I-II  $p=0,78$ , I-III  $p=0,02$ , I-IV  $p=0,01$ , II-III  $p=0,11$ , II-IV  $p=0,04$ , III-IV  $p=0,2$ ), что обусловлено различной частотой встречаемости признаков фиброзирующих изменений легочной паренхимы в I-II и III-IV группах ИЗЛ, что обусловлено рентгенологическими особенностями (к примеру, превалирование ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов у больных I и II групп, тогда как в IV группе эти изменения отсутствовали). Время диагностики в подгруппе пневмосклероза составило 24 [10;36] месяца. Бронхообструктивные заболевания и бронхиты также занимают третье место, прослеживается тенденция к их более редкому распространению среди больных саркоидозом и редкими ИЗЛ, однако статистически значимых различий не получено ( $p=0,07$ ). Медиана времени диагноза при направительных диагнозах «ХОБЛ/БА/хронический бронхит» равняется 36 [24;60] месяцев.

Почти 8% пациентов направлены на консультацию с диагнозами неуточненного ИЗЛ или диссеминированного процесса в легких неясной этиологии. Эти диагнозы несколько чаще встречались среди пациентов с редкими ИЗЛ, но статистически достоверных различий не получено ( $p=0,1$ ). Продолжительность диагностического пути таких больных составила 12 [7;42] месяцев.

У 11 пациентов из разных групп отсутствовали направительные диагнозы, они впервые обратились в ГАПЦ после дебюта болезни. Для установления диагноза потребовалось 2 [1;12] месяца. Продолжительность диагностического пути для различных направительных диагнозов представлена на рисунке 13.

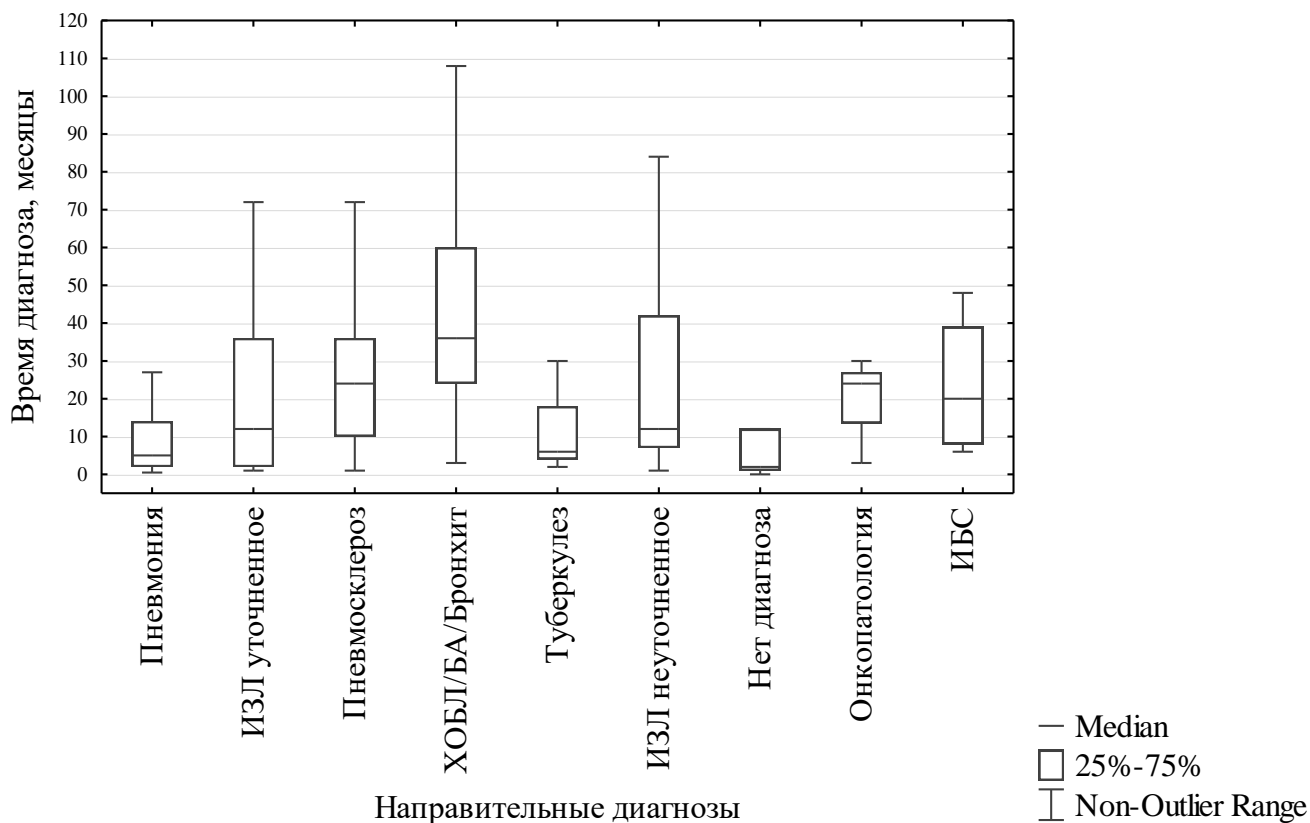


Рисунок 13 – Продолжительность диагностики ИЗЛ при различных направительных диагнозах

Проведен анализ факторов, способствующих задержке окончательного диагноза. Ведущими причинами выступают недооценка или неверная интерпретация клинических (n=63), рентгенологических (n=59) и функциональных (n=39) данных. В 36 случаях проводилось упорное лечение другого заболевания, которым объясняли симптомы интерстициального поражения. В 35 случаях имело место позднее обращение за медицинской помощью. У 14 пациентов из группы ИЗЛ с установленными причинами не были приняты во внимание возможные этиологические факторы и не проанализированы причинно-следственные связи. В 11 случаях задержка диагноза была обусловлена объективными сложностями (например, отказ от диагностических процедур). У 9 пациентов проведенное гистологическое исследование не способствовало верификации диагноза по причине отсутствия специфичности описания морфологической картины. В 7 случаях к отсрочке диагноза привел дебют системных ревматических заболеваний с

респираторных симптомов. Графическое представление приведено на рисунке 14.



Рисунок 14 – Причины несвоевременной диагностики ИЗЛ

Помимо вышперечисленного, важнейшим фактором задержки диагностики ИЗЛ является отсутствие консультации профильного специалиста. Так, до направления в ГАПЦ пульмонологом осмотрено только 178 пациентов (65,9% от общего числа ИЗЛ), причем 97 больных консультированы однократно в начале диагностического пути и не были направлены к пульмонологу с результатами дополнительного обследования или в рамках динамического наблюдения.

Подводя итог, можно отметить, что общая превалентность ИЗЛ у лиц старше 18 лет по данным регистра города Иркутска составила 55,91 на 100 тысяч населения. Наиболее часто встречаемыми являются заболевания из группы ИЗЛ с установленной этиологией (21,95 на 100 тысяч населения).

Диагностика патологий из группы ИЗЛ вызывает трудности у врачей различных специальностей, о чем свидетельствует тот факт, что только у 57% больных диагноз был установлен в первый год после манифестации заболевания, а большая часть больных наблюдалась и получала неоправданное лечение по поводу других состояний. Лидирующими факторами, приводящими к отсрочке установления корректного диагноза, являются недооценка клиничко-функциональных и рентгенологических данных пациента, что указывает на недостаточную настороженность и информированность в первую очередь специалистов первичного звена о существовании такой нозологической проблемы как ИЗЛ.

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

### 4.1 Клинико-функциональная характеристика больных интерстициальными заболеваниями легких

В регистр были включены 270 больных различными ИЗЛ в возрасте от 18 до 88 лет, Ме 59 [46;67] лет. Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не отмечено – 60 [47;68] лет против 57 [46;65] лет ( $p=0,16$ ). Среди пациентов чаще встречались женщины ( $n=158, 59\%$ ). Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 15.

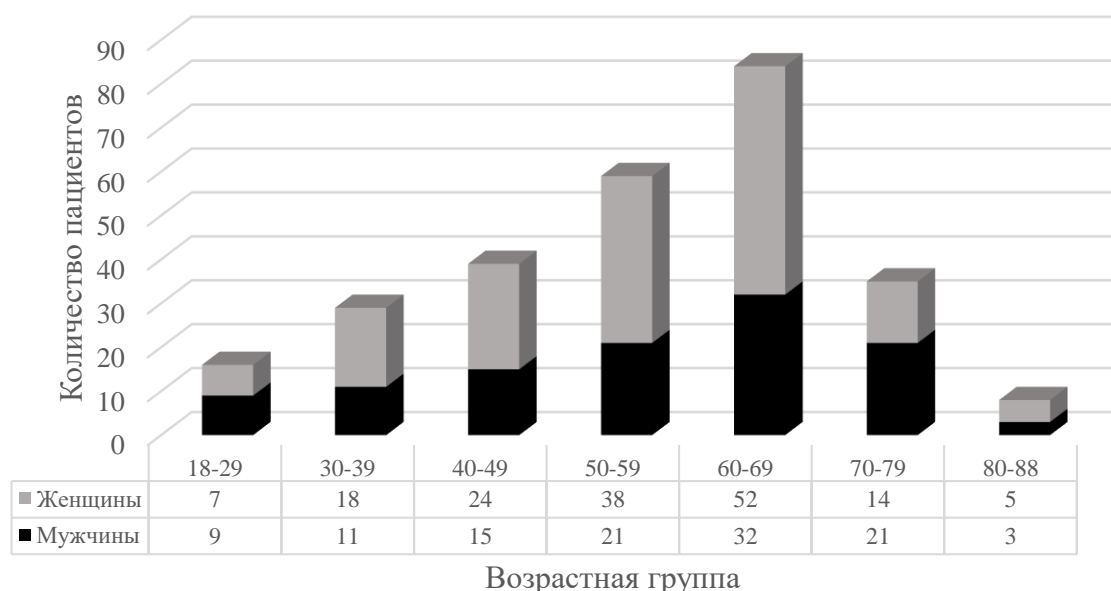


Рисунок 15 – Распределение по полу и возрасту среди всех пациентов с ИЗЛ

Более половины (143 пациента) входят в возрастной интервал от 50 до 69 лет. Самыми малочисленными являются группы пациентов младше 30 лет и старше 80 лет. Женщины преобладают во всех возрастных группах, за исключением незначительного превалирования мужчин среди пациентов моложе 30 лет и более выраженного в группе от 70 до 79 лет.

Существенные гендерные различия отмечены в группе больных саркоидозом, соотношение женщины-мужчины – 3,4:1, в то время как среди пациентов I и II групп доля мужчин была приближена к 50%. При проведении попарных сравнений отмечено, что пациенты с ИИП статистически значимо старше остальных (I-II  $p<0,001$ , I-III  $p=0,002$ , I-IV  $p=0,08$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p<0,001$ , III-IV  $p=0,82$ ). Среди больных III и IV групп актуальные и экс-курильщики

встречались несколько реже, однако статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,27$ ). Интересно, что несмотря на включение в группу ИЗЛ с установленной этиологией таких нозологий как ГП и пневмококиоз, существенных различий в частоте зарегистрированных профессиональных и/или бытовых воздействий/вредностей между пациентами с разной групповой принадлежностью ИЗЛ не отмечено ( $p=0,07$ ). Пациенты с ИИП имели сопутствующие заболевания (СЗ) в 80% случаев и характеризовались большей частотой СЗ по сравнению с другими группами ИЗЛ (I-II  $p=0,006$ , I-III  $p=0,14$ , I-IV  $p=0,26$ , II-III  $p=0,001$ , II-IV  $p=0,43$ , III-IV  $p=0,04$ ). Период времени от возникновения первого признака до установления диагноза ИЗЛ варьировал, прослеживается тенденция к более быстрой диагностике среди больных саркоидозом и другими/редкими ИЗЛ, однако полученные различия были статистически незначимы ( $p=0,07$ ).

Кашель и одышка встречались у большинства пациентов с ИЗЛ. При межгрупповом анализе выраженности респираторных симптомов отмечены некоторые различия. Так, кашель реже встречался среди пациентов с саркоидозом по сравнению с больными другими ИЗЛ (I-II  $p=0,33$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,52$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,47$ , III-IV  $p=0,001$ ), а также был меньшей интенсивности в этой группе и реже сопровождался экспекторацией мокроты в отличие от пациентов с другими ИЗЛ (I-II  $p=0,49$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,24$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,39$ , III-IV  $p=0,03$ ). Аналогично кашлю одышка также реже отмечена в группе больных саркоидозом (I-II  $p=0,76$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,24$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,40$ , III-IV  $p=0,01$ ), а ее выраженность, оцененная по шкале mMRC, была наименьшей. Одышка тяжелой степени чаще встречалась среди больных ИИП (I-II  $p=0,42$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,21$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,11$ , III-IV  $p<0,001$ ). Жалобы на снижение массы тела значительно чаще предъявляли пациенты из I и II групп (I-II  $p=0,21$ , I-III  $p=0,003$ , I-IV  $p=0,03$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,006$ , III-IV  $p=0,37$ ). Бессимптомное течение заболевания статистически значимо чаще наблюдалось в III группе (I-II  $p=0,29$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,46$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,71$ , III-IV  $p=0,01$ ). При объективном осмотре крепитация значительно чаще выявлялась в I и II группах (I-II  $p=0,91$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,001$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,001$ , III-IV  $p=0,05$ ). Клиническая характеристика четырех групп ИЗЛ представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов, состоящих в регистре ИЗЛ

Параметр	Всего	ИЗЛ с установленной этиологией (I)	ИИП (II)	Саркоидоз (III)	Другие ИЗЛ (IV)	p
Количество, n	270	106	66	74	24	
Мужчины, n (%)	112 (41,5)	54 (50,9)	31 (47,0)	17 (22,9)	10 (41,7)	0,002
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	59 [46;67]	59 [48;66]	67 [61;75]	54 [38;60]	54 [39;61]	<0,001
Анамнез						
Анамнез курения, n (%)	99 (36,7)	47 (44,3)	28 (42,4)	19 (25,7)	5 (20,8)	0,27
Профессиональные/бытовые воздействия, n (%)	74 (27,4)	38 (35,8)	16 (24,2)	14 (18,9)	6 (25,0)	0,07
Сопутствующие заболевания (СЗ), n (%)	166 (61,5)	62 (58,5)	52 (78,8)	35 (47,3)	17 (70,8)	0,001
Количество СЗ, n, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	1 [0;2]	1 [0;3]	2 [1;3]	0 [0;2]	1 [0;2]	<0,001
Время диагноза, месяцы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	12 [3;36]	12 [4;36]	13 [3;36]	6 [3;24]	8 [2;30]	0,07
Клинические проявления						
Кашель, n (%)	217 (80,4)	99 (93,4)	58 (87,8)	38 (51,3)	22 (91,7)	<0,001



ВАШ, баллы, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	4 [2;6]	5 [3;6]	5 [3;6]	2 [0;4]	4 [3;6]	<0,001
Мокрота, n (%)	128 (47,4)	65 (61,3)	37 (56,1)	15 (20,1)	11 (45,8)	<0,001
Одышка, n (%)	213 (78,9)	96 (90,5)	58 (87,9)	39 (52,7)	20 (83,3)	<0,001
mMRC, баллы, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	2 [1;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	1 [0;2]	2 [1;3]	<0,001
Снижение массы тела, n (%)	61 (22,6)	29 (27,4)	24 (36,4)	7 (9,4)	1 (4,2)	<0,001
Бессимптомное течение, n (%)	29 (10,7)	2 (1,9)	4 (6,1)	22 (29,7)	1 (4,2)	<0,001
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	29 (10,7)	17 (16,0)	9 (13,6)	0	3 (12,5)	0,005
Крепитация, n (%)	115 (42,6)	65 (61,3)	41 (62,1)	3 (4,1)	6 (25,0)	<0,001

ДН по данным пульсоксиметрии определялась у 43% больных ИЗЛ, а частота ее выявления значительно варьировала в зависимости от групповой принадлежности ИЗЛ. Так, соответствуя наибольшей частоте тяжелой степени одышки, ДН обнаружена более, чем у 60% больных ИИП (I-II  $p=0,15$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,93$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,43$ , III-IV  $p<0,001$ ). Значительно реже ДН встречалась среди больных саркоидозом, уровень  $SpO_2$  был существенно выше по сравнению с больными из I и II групп (I-II  $p=0,11$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,89$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,24$ , III-IV  $p<0,001$ ). Параметры функции внешнего дыхания, соответствуя выраженности клинических проявлений, также характеризовались межгрупповыми различиями. Показатели ФЖЕЛ и  $ОФВ_1$  у больных саркоидозом были существенно выше по сравнению с больными ИИП и группы пациентов с ИЗЛ установленной этиологии. Подробная оценка показателей функции внешнего дыхания представлена в таблице 8.

Данные КТВР, являясь неотъемлемой составляющей диагностики ИЗЛ, характеризовались существенными различиями при межгрупповом анализе. КТВР-симптомы значительно варьировали между группами ИЗЛ, за исключением консолидации, распространенность которой была сопоставима во всех группах и обнаружена от 16% у пациентов с саркоидозом и до 30% у больных ИИП ( $p=0,21$ ). Сравнение рентгенологических паттернов приведено в таблице 9. При проведении множественных попарных сравнений не обнаружено статистически значимых различий в частоте КТВР-симптомов в I и II группах, в то время как найдены существенные различия между больными I-III и II-III групп. Общеизвестные КТВР-признаки легочного фиброза («сотное легкое» и/или тракционные бронхоэктазы в сочетании с ретикулярными изменениями) практически не встречались среди пациентов IV группы, а преобладали кистозные и очаговые изменения, а также «матовое стекло». У больных саркоидозом (III) очаговые изменения обнаруживались в два раза чаще, чем в IV группе.

Таблица 8 – Функциональная характеристика пациентов, состоящих в регистре ИЗЛ

Параметр	Всего n=270	ИЗЛ с установленной этиологией (I) n= 106	ИИП (II) n=66	Саркоидоз (III) n=74	Другие ИЗЛ (IV) n=24	p
Наличие ДН, n (%)	117 (43,3)	54 (50,9)	41 (62,1)	10 (13,5)	12 (50,0)	<0,001
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	96 [93;98]	96 [93;98]	95 [91;97]	98 [97;98]	96 [93;97]	0,05
Десатурация на физическую нагрузку, %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	96 [91;98]	94,5 [88;96]	92 [88;96]	98 [97;98]	94,5 [92;97]	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %, M±SD	81,0±23,0	75,5±22,1	80,4±22,6	89,0±21,4	81,9±26,3	0,002
ФЖЕЛ, %, M±SD	81,4±22,9	74,4±21,9	78,2±21,9	92,5±20,7	87,0±22,7	<0,001
Индекс Генслера, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	82,5 [76,4;87,3]	84,5 [78,6;88,4]	83,2 [77,2;89,0]	79,8 [75,6;84,5]	78,6 [71,1;87,8]	0,03
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
ФЖЕЛ, %	0,44	<0,001	0,01	<0,001	0,08	0,43
ОФВ <sub>1</sub> , %	0,22	<0,001	0,16	0,028	0,59	0,36

Таблица 9 – Рентгенологическая характеристика пациентов, состоящих в регистре ИЗЛ

Параметр	Всего n=270	ИЗЛ с установленной этиологией (I) n=106	ИИП (II) n=66	Саркоидоз (III) n=74	Другие ИЗЛ (IV) n=24	p
«Сотовое легкое», n (%)	60 (22,2)	31 (29,2)	27 (40,9)	1 (1,3)	1 (4,2)	<0,001
Ретикулярные изменения, n (%)	168 (62,2)	86 (81,1)	53 (80,3)	24 (32,4)	5 (20,8)	<0,001
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	69 (25,6)	37 (34,9)	27 (40,9)	5 (6,7)	0	<0,001
«Матовое стекло», n (%)	96 (35,5)	46 (43,4)	35 (53,0)	7 (9,5)	8 (33,3)	<0,001
Консолидация, n (%)	62 (22,9)	23 (21,7)	20 (30,3)	12 (16,2)	7 (29,2)	0,21
Очаговые изменения, n (%)	110 (40,7)	21 (19,8)	10 (15,1)	68 (91,9)	11 (45,8)	<0,001
Кистозные изменения, n (%)	16 (5,9)	4 (3,8)	0	1 (1,3)	11 (45,8)	<0,001
Эмфизематозные изменения, n (%)	27 (10,0)	14 (13,2)	13 (19,7)	0	0	<0,001
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
«Сотовое легкое»	0,13	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	0,76
Ретикулярные изменения	0,71	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,60
Тракционные бронхоэктазы	0,04	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,57
Очаговые изменения	0,44	<0,001	0,04	<0,001	0,02	<0,001
«Матовое стекло»	0,22	<0,001	0,88	<0,001	0,34	<0,001
Кистозные изменения	0,14	0,32	<0,001	0,53	<0,001	<0,001
Эмфизематозные изменения	0,34	0,002	0,16	<0,001	0,06	0,24

У 99 пациентов (37%) диагноз ИЗЛ был подтвержден гистологически. Абсолютное большинство случаев отмечено среди больных саркоидозом (I-II  $p=0,19$ , I-III  $p<0,001$ , I-IV  $p=0,06$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,007$ , III-IV  $p<0,001$ ) (рисунок 16). Опираясь на данные литературы, стоит добавить, что зачастую в случае выяснения этиологии ИЗЛ морфологическая верификация диагноза нецелесообразна.



Рисунок 16 – Доля больных с гистологически подтвержденным диагнозом в группах ИЗЛ

Преобладающий метод получения ткани легкого – VATS ( $n = 52$ , 53% от всех морфологически подтвержденных диагнозов), торакотомия выполнена у 15 пациентов (15%). У 12 больных проведена видеоассистированная медиастиноскопия. В 6 случаях выполнена биопсия кожи, в 5 – периферических л/у. Только у 5 пациентов диагноз установлен с помощью ФБС, из них у 3 посредством проведения ТББ, а у 2 – процедуры БАЛ. В 4 случаях диагноз подтвержден путем патологоанатомического вскрытия. На рисунке 17 представлена локализация участков для взятия образцов.



Рисунок 17 – Локализация участка для получения образцов для гистологического исследования

За время наблюдения умерло от всех причин 67 человек (24,8% от числа пациентов в регистре). Медиана времени от появления первого симптома или выявления изменений на КТВР при бессимптомном течении заболевания до смерти от любых причин составила 47 [27;71] месяцев.

Количество смертельных исходов среди больных ИЗЛ за время наблюдения определялось гендерными различиями. Так, среди 67 умерших почти 2/3 случаев пришлось на мужчин – 42 смерти (62,7% от числа умерших), что составило 37,5% от общего числа мужчин в регистре и существенно превосходило женскую смертность – 25 (37,3% от числа умерших или 15,8% от общего числа женщин в регистре) ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в когорте мужчин период от появления первого симптома или выявления КТВР-изменений при бессимптомном течении до смерти был короче – 54 [39;78] месяца, чем в когорте женщин – 72 [53;98] месяца ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о неблагоприятном течении ИЗЛ у лиц мужского пола (рисунок 18).

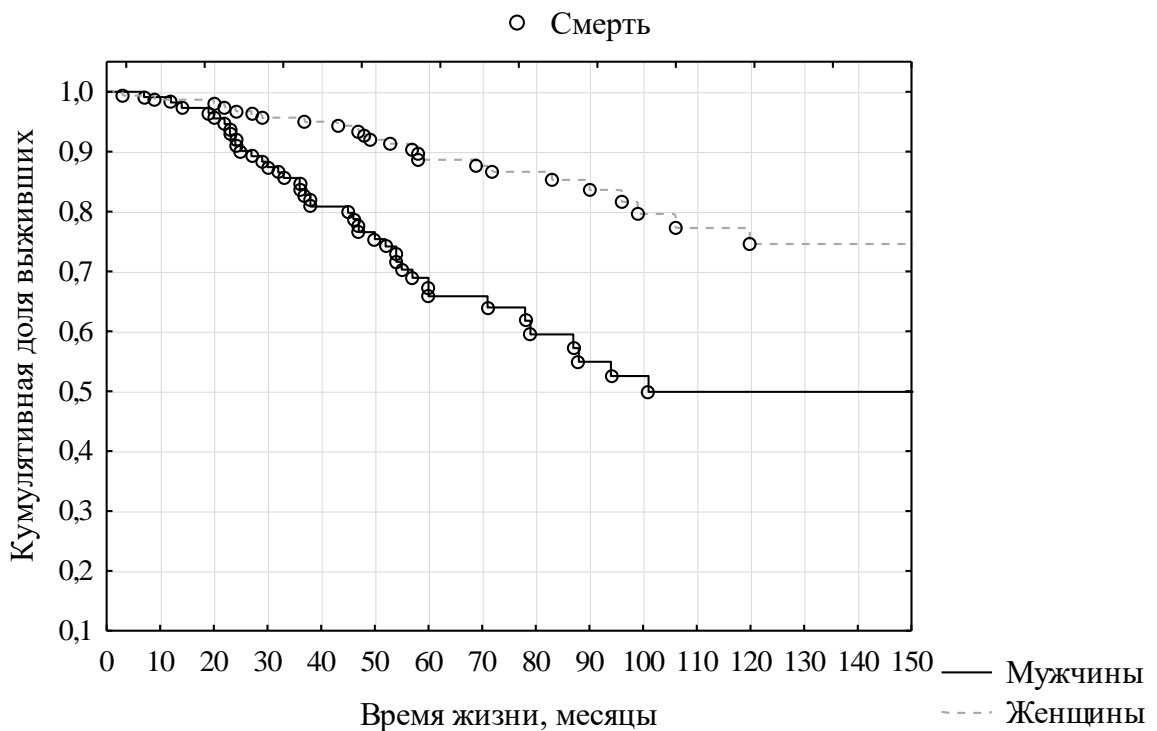


Рисунок 18 – Выживаемость пациентов с ИЗЛ от дебюта в зависимости от пола

Кроме гендерных различий смертность от любых причин варьировала среди больных ИЗЛ в зависимости от групповой принадлежности. Так, среди больных ИИП (II группа) смертность достигла 46,9%, среди ИЗЛ с установленной этиологией – 28,3%, в группе других/редких ИЗЛ – 12,5%. Наилучший прогноз был среди больных саркоидозом – за время наблюдения умерло 3 (4,1%) пациента (I-II  $p=0,01$ , I-III  $p < 0,001$ , I-IV  $p=0,18$ , II-III  $p < 0,001$ , II-IV  $p=0,006$ , III-IV  $p=0,15$ ) (рисунок 19).

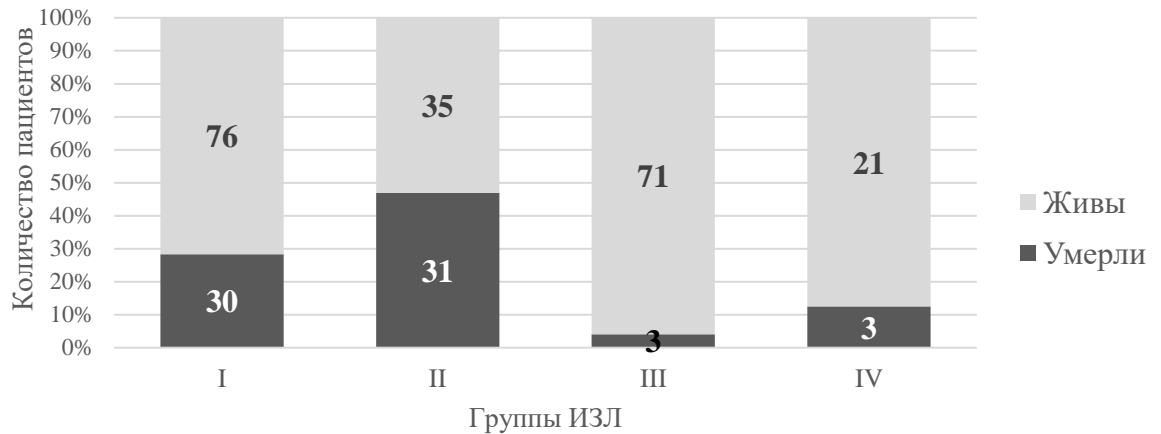


Рисунок 19 – Смертность от любых причин в зависимости от групповой принадлежности

При сравнении временного отрезка от момента появления первого симптома или обнаружения рентгенологических изменений при бессимптомном течении до наступления смерти или окончания периода наблюдения в четырех группах, обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), которые приведены на рисунке 20. При проведении попарных сравнений и анализа графического отображения установлено, что для пациентов с ИИП (II) время до наступления исхода было минимальным, что подчеркивает неблагоприятные течение и прогноз заболевания для этой категории пациентов. В сравнении и больными саркоидозом (III) анализируемый период характеризовался наибольшими сроками, а для пациентов IV группы отмечена наибольшая вариабельность оцениваемого временного интервала, что свидетельствует о существенной нозологической гетерогенности других/редких ИЗЛ (I-II  $p=0,20$ , I-III  $p<0,003$ , I-IV  $p=0,60$ , II-III  $p<0,001$ , II-IV  $p=0,21$ , III-IV  $p=0,18$ ). Графическое представление приведено на рисунке 20.

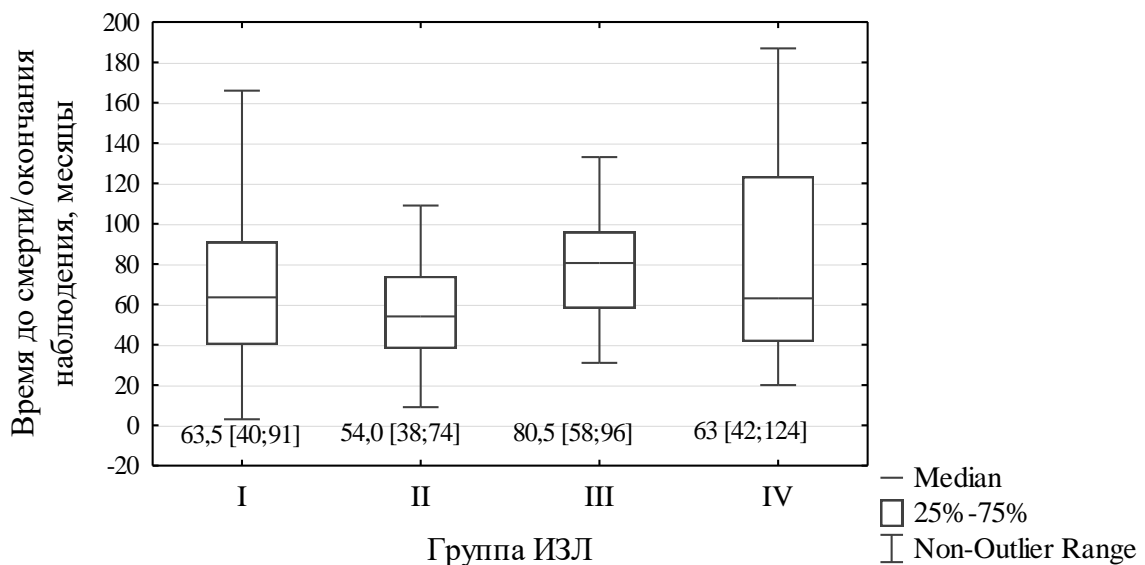


Рисунок 20 – Время от появления первого симптома/рентгенологических изменений в зависимости от группы ИЗЛ

Построение кривых Каплана-Майера свидетельствует, что для пациентов II группы отмечается крайне неблагоприятное течение заболевания с самым быстрым периодом прогрессирования заболевания, сопровождающимся наибольшей смертностью, в то время как для больных III группы свойственно длительное благоприятное течение заболевания с минимальным уровнем смертности (рисунок 21).

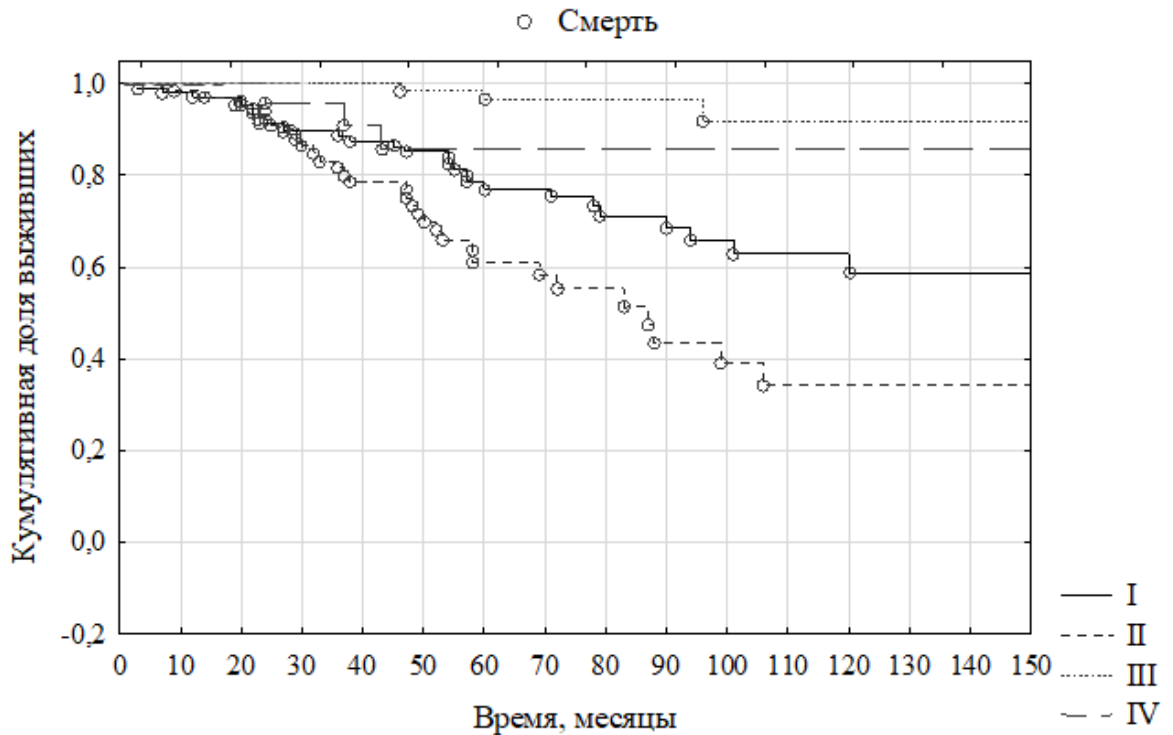


Рисунок 21 – Выживаемость пациентов с ИЗЛ на различные периоды времени от появления первых проявлений заболевания в зависимости от группы

#### 4.2 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика интерстициальных заболеваний легких с установленной этиологией

I группа является не только самой многочисленной, но и одной из самых многообразных по входящим в ее состав нозологическим вариантам ИЗЛ. Существенных гендерных различий в группе не обнаружено, возраст пациентов варьировал от 18 до 82 лет. Соотношение полов стремится к отношению 1:1 во всех возрастных группах. Более 50% больных находятся в возрастном интервале от 50 до 69 лет.



К группе ИЗЛ, ассоциированных с разнообразными СИРЗ, принадлежит 54 человека (51%). Статистически значимых возрастных различий в зависимости от гендерной принадлежности не выявлено ( $p=0,76$ ). Однако, внутригрупповой анализ больных ИЗЛ на фоне СИРЗ характеризовался существенными гендерными различиями, женщин было почти в 2 раза больше ( $n=35$ ), чем мужчин ( $n=19$ ). Гендерное распределение по возрастным группам представлено на рисунке 22.

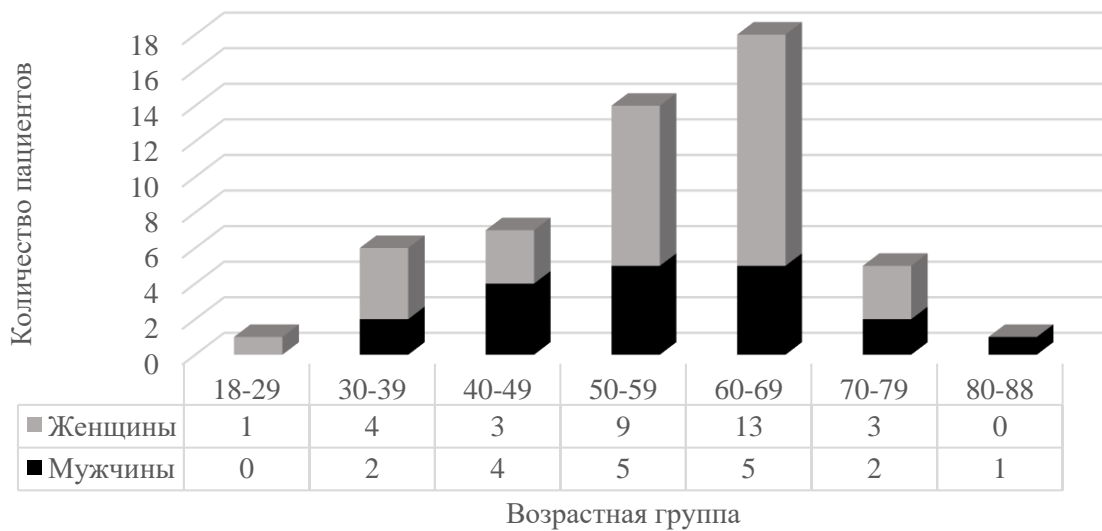


Рисунок 22 – Гендерная и возрастная структура ИЗЛ, ассоциированных с СИРЗ

Как следует из рисунка, 60% пациентов сосредоточена в возрастном интервале от 50 до 69 лет. Во всех группах преобладают женщины, за исключением возрастных интервалов 40-49 и 80-88 лет. Оценка гендерных особенностей внутри каждой нозологии представлена на рисунке 23.

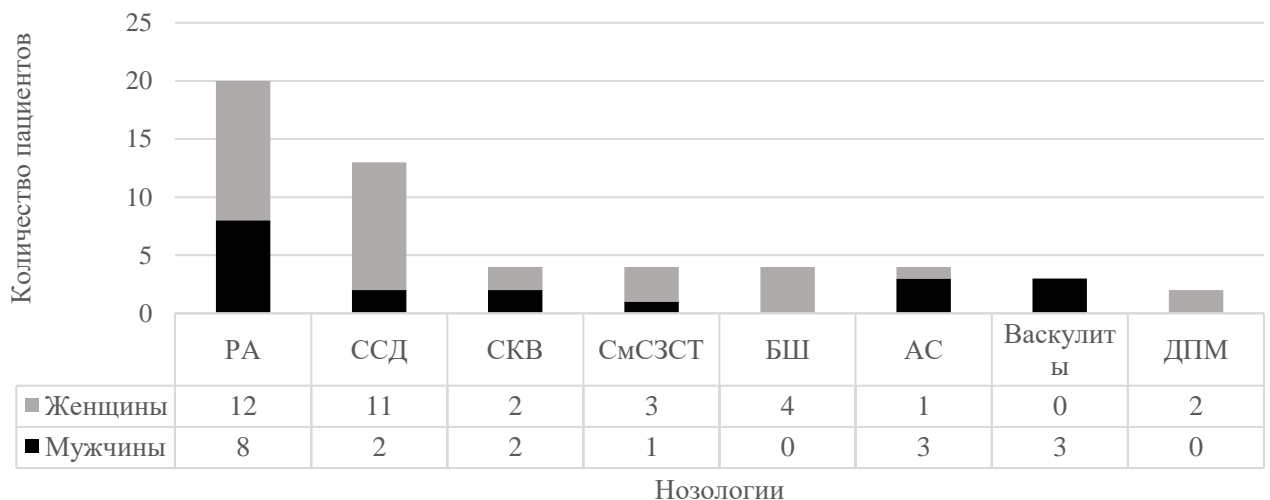


Рисунок 23 – Спектр СИРЗ и распределение по полу

Так, среди больных РА, ССД, БШ преобладали женщины, а среди пациентов с АС и васкулитами мужчины.

Второй по частоте нозологией в группе ИЗЛ установленной этиологии является хронический гиперчувствительный пневмонит – 22 пациента (21% от I группы или 8% от всех ИЗЛ), из них 13 мужчин и 9 женщин. Медиана возраста 54 [46;63] года, статистически значимых возрастных различий между мужчинами и женщинами не зафиксировано ( $p=0,97$ ). Большинство пациентов (52,6%) находятся в возрастном интервале от 50 до 69 лет.

Этиологический фактор определен у 13 (59%) больных с ХГП. У шести пациентов причиной послужила гиперчувствительность к протеинам птиц, у четырех – контакт с плесневыми грибами. Вышеперечисленные этиологические факторы подтверждены определением специфических IgG в 61% случаев. В трех случаях ХГП связан с профессиональными факторами (авиатехническое обслуживание, контакт с канифолью и токсико-аллергенными биополимерными соединениями).

Третьим по частоте явились ЛИИЗЛ – 17 пациентов (16% от ИЗЛ с установленной этиологией или 6% от всех ИЗЛ), из них 11 мужчин и 6 женщин. Медиана возраста составила 66 [61;70] лет, статистически значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено ( $p=0,11$ ). Более 2/3 пациентов с ЛИИЗЛ (71%) относятся к возрастному интервалу 60-79 лет.

Среди причинно-значимых лекарственных препаратов доминирующую позицию занимает амиодарон – 10 случаев (59%) с существенными гендерными различиями. Вторым по значимости был метотрексат ( $n=4$ , 24%) и 3 случая так называемого «химиотерапевтического легкого» у пациентов, получающих лечение по поводу различных онкологических заболеваний (по одному случаю комбинаций бортозамиба+циклофосфана, паклитаксена+трастузумаб и доксорубицина+циклофосфана). Гендерная структура для разных лекарственных препаратов представлена на рисунке 24. У мужчин значительно чаще (90%) встречалось амиодарон-индуцированное поражение легких, а у женщин ЛИИЗЛ чаще ассоциировалось с метотрексатом.

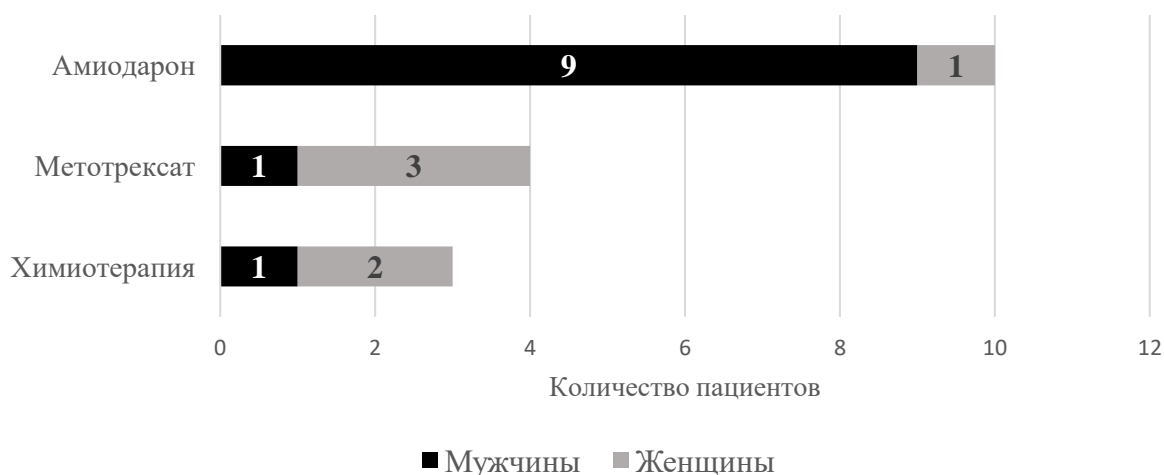


Рисунок 24 – Гендерное распределение у пациентов с ЛИИЗЛ в зависимости от вещества

Пневмокониозами страдали пять пациентов (5% от ИЗЛ с известной этиологией или 2% от всех ИЗЛ), из которых была одна женщина. Медиана возраста пациентов 63 [49;65] лет.

У четырех пациентов диагностированы неинфекционные интерстициальные поражения легких на фоне ВИЧ-инфекции. Все больные не получали АРТ на момент диагностики ИЗЛ. Помимо ВИЧ-инфекции встречались и другие иммунодефицитные состояния. Так, у трех больных диагностирована ЛИП на фоне ОВИН. Кроме того, в структуру ИЗЛ I группы включен один случай ИЗЛ-ВЗК, а именно ИЗЛ-НЯК.

Как можно судить на основании приведенных выше данных, мужчины преобладали в каждой нозологической группе, за исключением ИЗЛ-СИРЗ. Больные ЛИИЗЛ принадлежали к самой старшей возрастной группе.

Выраженность респираторных симптомов существенно не отличалась при внутригрупповом анализе. В частности, жалобы на кашель предъявляли 88-100% больных различными нозологиями из I группы, одышка беспокоила 67-100% больных.

Больные ИЗЛ-СИРЗ и ЛИП-ОВИН реже имели анамнез курения (не более трети пациентов), а интенсивность табакокурения была наименьшей в группе ЛИП-ОВИН.

При осмотре «барабанные палочки» и «часовые стекла» отмечены почти у половины пациентов с ХГП, а также у 40% больных пневмокониозами. Конечно-инспираторная грубая крепитация определялась у 77% пациентов с ХГП, несколько реже была распространена в подгруппах ЛИИЗЛ (65%) и ИЗЛ-СИРЗ (62%). Интегральная клиническая характеристика различных заболеваний, отнесенных к I группе, представлена в таблице 10. В группу «Другие» включены 3 случая ЛИП-ОВИН и один случай ИЗЛ-НЯК.

В целом, количество гистологических исследований было невысоким, что соотносится с приведенными в литературном обзоре данными об ограниченной ценности данного исследования при большинстве ИЗЛ с установленной этиологией. Процент морфологической верификации был самым большим у пациентов с ЛИП-ОВИН (67%), достигал 40% при ХГП и пневмокониозе в каждом случае. Среди больных ИЗЛ-СИРЗ гистологический материал исследован у 12%, а среди ЛИИЗЛ у 1 пациента. В подгруппе ИЗЛ-ВИЧ диагностика осуществлялась на основании клиничко-рентгенологических данных.

Таблица 10 – Клиническая характеристика отдельных нозологий из группы ИЗЛ с установленной этиологией

Параметр \ Вид ИЗЛ	ИЗЛ-СИРЗ	ХГП	ЛИИЗЛ	ПК	ИЗЛ-ВИЧ	Другие
Количество, n	54	22	17	5	4	4
Доля в I группе, %	50,9	20,7	16,0	4,7	3,8	3,7
Мужчины, n (%)	19 (36,5)	13 (59,1)	11 (64,7)	5 (80,0)	3 (75,0)	4 (100,0)
Средний возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	58 [47;65]	54 [46;63]	66 [61;70]	63 [49;65]	48 [42;56]	44 [20;71]
Симптомы						
Кашель, n (%)	48 (92,3)	20 (90,9)	15 (88,2)	5 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	5 [3;6]	5 [4;7]	6 [6;7]	6 [6;7]	2,5 [2;5]	6 [5;7]
Одышка, n (%)	45 (86,5)	20 (90,9)	15 (88,2)	5 (100,0)	4 (100,0)	3 (75,0)
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	2 [2;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	3 [3;4]	3 [2;3]	2 [2;3]
Слабость, n (%)	42 (80,8)	15 (68,2)	14 (82,3)	3 (60,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
Лихорадка, n (%)	17 (32,7)	6 (27,3)	9 (52,9)	1 (20,0)	3 (75,0)	4 (100,0)
Снижение массы тела, n (%)	10 (19,2)	6 (27,3)	9 (52,9)	3 (60,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Анамнез						
Курение, n (%)	16 (30,1)	12 (54,5)	9 (52,9)	4 (80,0)	4 (100,0)	1 (25,0)
ИТ, пачка-лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	20 [9;30]	21 [10;36]	27 [25;35]	32 [21;40]	17 [11;23]	5,0
Профессиональные/бытовые воздействия, n (%)	8 (15,4)	17 (77,3)	1 (5,9)	5 (100,0)	0	1 (25,0)
Осмотр						
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	6 (11,5)	10 (45,4)	0	2 (40,0)	0	0
Крепитация, n (%)	32 (61,5)	17 (77,3)	11 (64,7)	2 (40,0)	0	1 (25,0)

Частота ДН и степень ее выраженности были наименьшими у пациентов с другими ИЗЛ (ЛИП-ОВИН и ИЗЛ-НЯК, n=0). В подгруппе ИЗЛ-СИРЗ встречаемость ДН также была невысока – 39%, а ее выраженность была умеренной. При этом нарушения ФВД отмечены у 75% и 60% пациентов соответственно, что подчеркивает важность комплексной оценки параметров дыхательной функции у больных ИЗЛ. Пациенты с ХГП характеризовались высокой частотой ДН и наихудшими показателями газообменной функции, что соответствует самым низким показателям спирометрического исследования (таблица 11).

Частота встречаемости «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов была самой высокой в подгруппе ХГП – 50% и 68% соответственно, тогда как у больных с ИЗЛ-ВИЧ и ЛИП-ОВИН вышеуказанные симптомы не встречались совсем. Ретикулярные изменения выявлены у 92% пациентов с ИЗЛ-СИРЗ, несколько реже в подгруппах ХГП и ЛИИЗЛ. «Матовое стекло» обнаружено у 76% больных ЛИИЗЛ, 60% пневмокониозом и 50% ИЗЛ-ВИЧ. Консолидация встречалась у 75% пациентов с ВИЧ-ИЗЛ, а также у 33% и 35% пациентов с ЛИП-ОВИН и ЛИИЗЛ соответственно. Процент очаговых изменений был наибольшим среди больных пневмокониозами и ЛИП-ОВИН. Кисты выявлены у двух из трех пациентов с ЛИП-ОВИН, однако, необходимо отметить, что кистозный КТВР-паттерн является характерной особенностью ЛИП. Базальное преобладание определялось более чем у половины больных с ИЗЛ-СИРЗ и ХГП. Изменения располагались преимущественно субплеврально у 50% пациентов с ХГП, 40% с пневмокониозом, 23% с ИЗЛ-СИРЗ, 18% с ЛИИЗЛ. У единственного больного ИЗЛ-НЯК рентгенологические изменения соответствовали картине вероятной ОИП. КТВР-характеристики нозологий из I группы представлены в таблице 12.

Таблица 11 – Функциональная характеристика отдельных нозологий из группы ИЗЛ с установленной этиологией

Вид ИЗЛ Параметр	ИЗЛ-СИРЗ n=52	ХГП n=22	ЛИИЗЛ n=17	ПК n=5	ИЗЛ-ВИЧ n=4	Другие n=4
Наличие ДН, n (%)	20 (38,5)	16 (72,7)	11 (64,7)	4 (80,0)	3 (75,0)	0
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	96 [94;98]	95 [90;96]	93 [92;95]	94 [94;96]	96 [92;98]	97 [95;98]
Десатурация на нагрузку, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	96 [92;97]	88 [79;96]	92 [88;95]	93 [88;93]	93 [89;95]	96 [95;96]
Нарушение ФВД, n (%)	31 (59,6)	19 (86,4)	10 (58,8)	4 (80,0)	2 (50,0)	3 (75,0)
ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	77,6 [65,8;92,6]	62,5 [49,0;84,0]	73,0 [57,1;95,8]	74,3[73,0;75,0]	75,6 [59,0;90,5]	61,0 [59,5;80,5]
ФЖЕЛ, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	76,4 [63,5;91,2]	62,9 [47,0;77,0]	74,8 [61,0;92,0]	68,0 [64,0;74,5]	78,1 [65,5;89,5]	77,0 [54,0;100,5]
Индекс Генслера, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	83,0 [78,1;88,0]	86,7 [83,9;89,8]	82,9 [73,5;86,4]	86,1 [82,1;86,3]	75,3 [71,7;80,1]	87,8 [65,7;92,0]

Таблица 12 – Рентгенологическая характеристика отдельных нозологий из группы ИЗЛ с установленной этиологией

Вид ИЗЛ Параметр	ИЗЛ-СИРЗ n=52	ХГП n=22	ЛИИЗЛ n=17	ПК n=5	ИЗЛ-ВИЧ n=4	Другие n=4
«Сотовое легкое», n (%)	16 (30,7)	11 (50,0)	3 (17,6)	1 (20,0)	0	1 (25,0)
Ретикулярные изменения, n (%)	48 (92,3)	18 (81,8)	14 (82,3)	3 (60,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	17 (32,7)	15 (68,2)	5 (29,4)	0	0	1 (25,0)
«Матовое стекло», n (%)	20 (38,5)	9 (40,9)	13 (76,5)	3 (60,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Консолидация, n (%)	9 (17,3)	5 (22,7)	6 (35,3)	0	3 (75,0)	1 (25,0)
Очаговые изменения, n (%)	7 (13,5)	6 (27,3)	1 (5,9)	4 (80,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Кистозные изменения, n (%)	5 (9,6)	0	0	0	0	2 (50,0)
Буллезные изменения, n (%)	10 (19,2)	1 (4,5)	0	2 (40,0)	1 (25,0)	0
Базальное преобладание, n (%)	29 (55,8)	12 (54,5)	2 (11,7)	1 (20,0)	0	2 (50,0)
Кортикальное преобладание, n (%)	12 (23,1)	11 (50,0)	3 (17,6)	2 (40,0)	0	1 (25,0)

Абсолютное большинство больных ИЗЛ известной этиологии получали пероральные ГКС. В подгруппах ХГП и ИЗЛ-ВИЧ частота приема СГКС более одного месяца достигала 100%, а в подгруппе ЛИИЗЛ стремилась к этому показателю. У одного больного ЛИИЗЛ не были назначены ГКС в связи с диагностикой заболевания на этапе массивного легочного фиброза. В подгруппе ИЗЛ-СИРЗ 67% пациентов принимали различные цитостатические препараты и иммунодепрессанты. В подгруппе ХГП таких пациентов было 27% и 50% в подгруппе других ИЗЛ. В подгруппе пневмокониозов трем больным была назначена только немедикаментозная терапия, включающая в себя динамическое наблюдение, отказ от курения и других неблагоприятных ингаляционных воздействий, длительную кислородотерапию и легочную реабилитацию. Особенности лечения каждой нозологии из I группы приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Терапевтическая характеристика отдельных нозологий из группы ИЗЛ с установленной этиологией

Вид ИЗЛ / Параметр	ИЗЛ-СИРЗ n=52	ХГП n=22	ЛИИЗЛ n=17	ПК n=5	ИЗЛ-ВИЧ n=4	Другие n=4
Прием СГКС >1 месяца, n (%)	34 (65,4)	22 (100,0)	16 (94,1)	1 (20,0)	4 (100,0)	2 (50,0)
Прием цитостатиков, n (%)	35 (67,3)	6 (27,3)	0	0	0	1 (25,0)
Немедикаментозное лечение, n (%)	0	0	0	3 (60,0)	0	0

За период наблюдения от всех причин умерло 30 пациентов (28% от I группы). Уровень смертности был самым высоким среди пациентов с ХГП, что согласуется с самым низким функциональным статусом пациентов в этой группе. Случаи смерти не зафиксированы среди пациентов с ВИЧ, что, вероятно, обусловлено стартом АРТ в 100% случаев после стабилизации течения ИЗЛ. Структура смертности среди больных ИЗЛ с установленной этиологией представлена на рисунке 25.



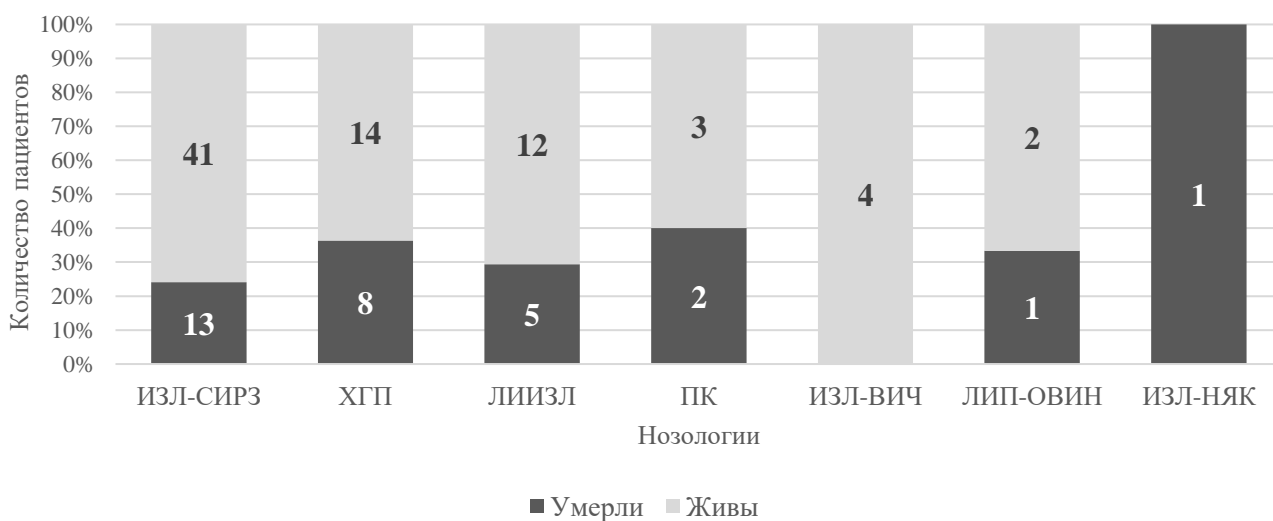


Рисунок 25 – Смертность от всех причин больных ИЗЛ с установленной этиологией по нозологиям

Характеристика времени от появления первого симптома или выявления рентгенологических изменений при бессимптомном течении до наступления смерти или окончания времени наблюдения по нозологиям представлена на рисунке 26.

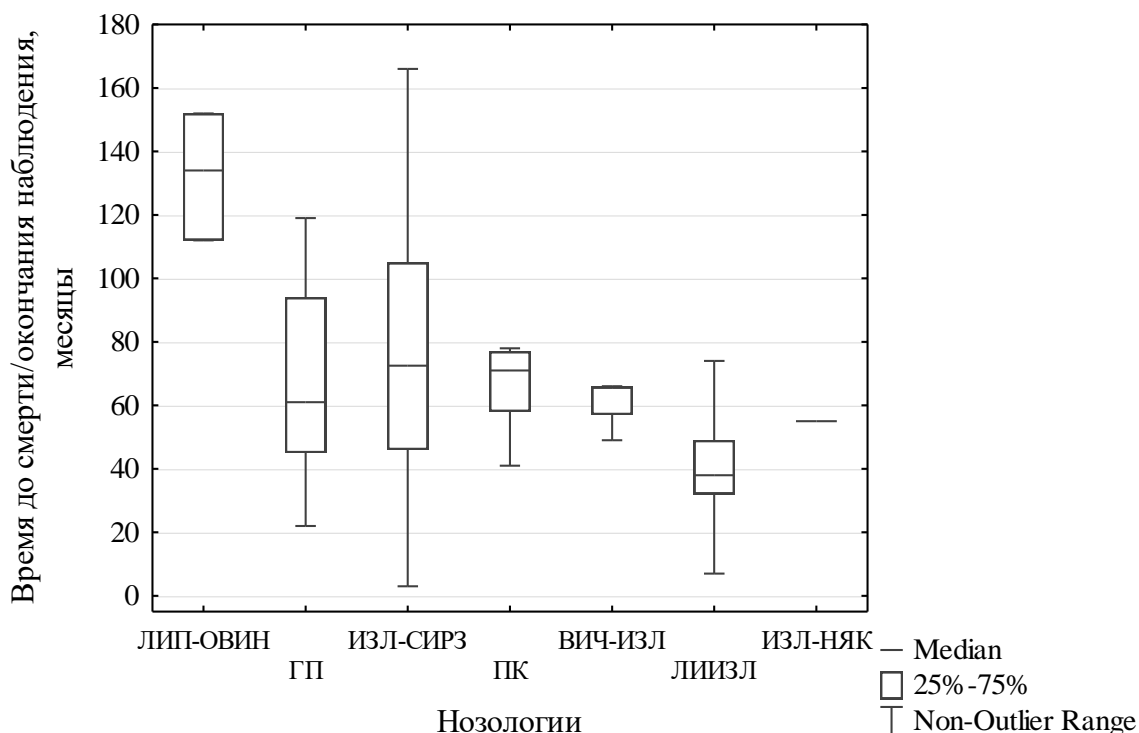


Рисунок 26 – Период времени от дебюта заболевания до смерти/окончания наблюдения в разных подгруппах ИЗЛ с установленной причиной

Наибольший временной период от появления первого симптома/рентгенологических изменений при бессимптомном течении до смерти или окончания наблюдения наблюдается у

больных ЛИП-ОВИН (112, 134 и 152 месяца). На втором месте – ИЗЛ-СИРЗ с периодом 73 [46;107] месяца, на третьем – ХГП с периодом 71 [36;97] месяц. Самый короткий период от начала заболевания до смерти/окончания наблюдения у пациентов с ЛИИЗЛ – 38 [32;49] месяцев.

### **Клиническое наблюдение пациента с интерстициальным заболеванием легких с установленными причинами**

Пациент Ш, 54 года, обратился на консультацию в респираторный центр в ноябре 2016 г. с направительным диагнозом «ИЛФ». Предъявляет жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (mMRC 2 балла), малопродуктивный кашель (ВАШ 3 балла) и снижение массы тела на 8 кг за 2 года.

Впервые изменения в легких выявлены в 2013 году при прохождении профилактического медосмотра. Выполнено МСКТ, заключение: диссеминированный процесс обоих легких. Консультирован фтизиатром, данных за туберкулез не найдено. Рекомендовано динамическое наблюдение. В 2014г. появление одышки при значительной физической нагрузке (mMRC 1 балл). В сентябре 2016 г. усиление одышки, появление кашля. Консультирован пульмонологом, принимал тиотропия бромид 18 мкг в сутки, беродуал и амброксол через небулайзер с положительным субъективным эффектом. Пациент имеет профессиональные вредности – в течении 17 лет работает помощником бурильщика эксплуатационного и разведочного бурения скважин на нефть и газ. Бытовые неблагоприятные воздействия отрицает. Никогда не курил. 4 года принимает лизиноприл по поводу артериальной гипертонии.

Общее состояние удовлетворительное. Кожный покров без особенностей, периферических отеков нет. Имеет место деформация дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» (рисунок 27). Аускультативно выявлена крепитация в задне-нижних отделах обоих легких. SpO<sub>2</sub> в покое 96%, в 6-МШТ прошел 470 м, после теста уровень SpO<sub>2</sub> снизился до 93%, одышка по шкале Борга 4 балла.

Лабораторные тесты в пределах референтных значений, скрининг на СИРЗ отрицательный. Результаты спирометрии от 03.11.2016г: ФЖЕЛ 85%, ОФВ<sub>1</sub> 94%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 88%, БПГ от 10.11.2016 г: ЖЕЛ 81%, ОЕЛ 74%, ООЛ 64%, Rtot 57% – рестриктивные нарушения ФВД легкой степени. По КТВР грудной клетки имеются признаки ЛФ (рисунок 28).



Рисунок 27 – Деформация дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» у пациента Ш.

Результаты КТВР от 28.09.2016 г представлены на рисунке 28.

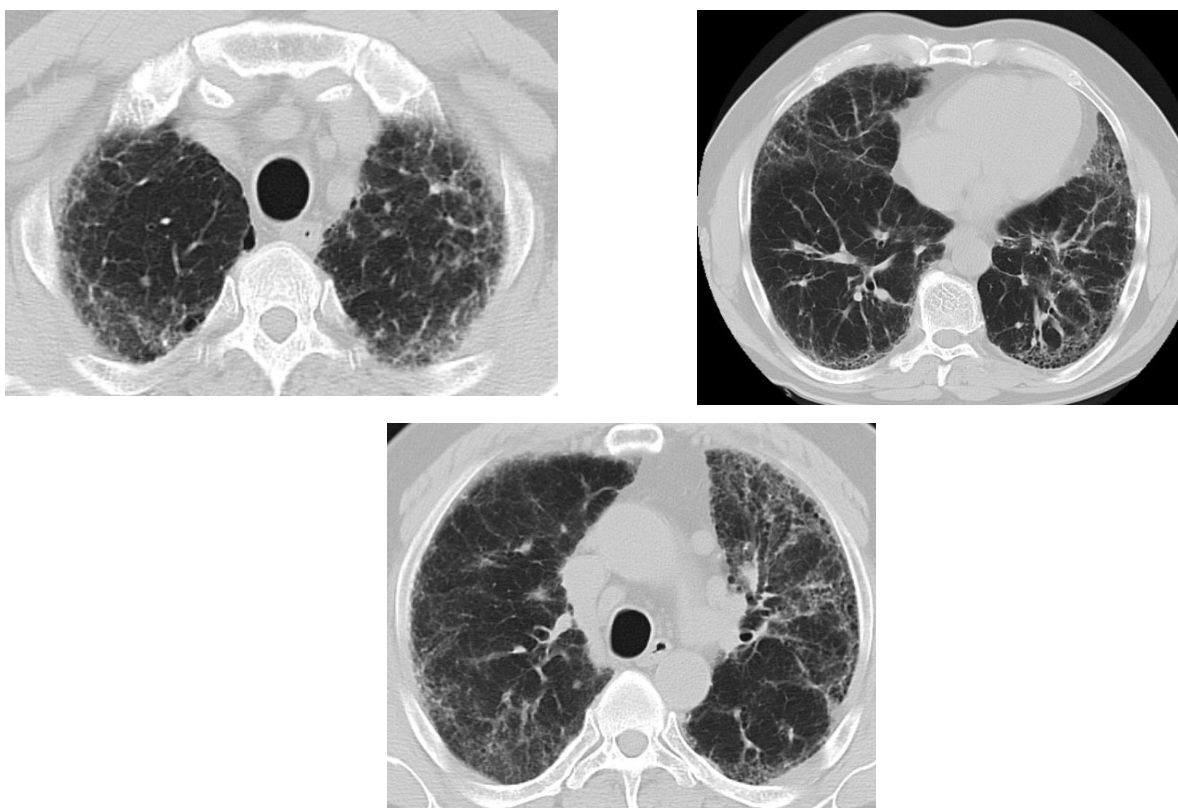


Рисунок 28 – Компьютерная томография легких пациента Ш. от 28.09.2016 г.

*Ретикулярные изменения, формирующееся «сотвое легкое», преимущественно в кортикальных отделах обеих легких*

Для уточнения диагноза 14.10.2016 г. проведена VATS. Протокол гистологического заключения: выраженное утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфо-плазмочитарной, лейкоцитарной инфильтрации, фиброза. Дистальные отделы бронхиол, альвеол резко расширены с образованием сотовых структур. Заключение: обычная интерстициальная пневмония.

Клинические, рентгенологические и гистологические данные соответствовали направлению диагноза ИЛФ, однако противоречащим фактором являлся факт длительной работы по бурению скважин на нефть и газ, сопровождающийся ингаляционным воздействием токсико-аллергенных биополимерных соединений. Кроме того, настораживали относительно молодой возраст пациента (50 лет на момент дебюта заболевания) и отсутствие типичной картины ОИП и апикально-базального градиента по данным КТВР. По информации, предоставленной Восточно-Сибирским научно-исследовательским институтом (НИИ) медико-экологических исследований, г. Ангарск, в состав биополимеров входят крахмал, полианионная целлюлоза, модифицированный биополимер ксантанового типа «BIOSIN», формальдегид, фенол, бензол, этилацетат, ксилол и другие.

Гистологические препараты направлены на консультацию в НИИ пульмонологии (г. Москва). Протокол консультации проф. А.Л. Черняева и М.В. Самсоновой: утолщение стенок части альвеол за счет лимфоцитарной инфильтрации, фибробластические фокусы в стенках бронхиол, облитерирующий бронхиолит, бронхиоэктазы, очаги фиброза с наличием полостей, заполненных слизью, в полостях несколько гигантских многоядерных клеток с кристаллоидными включениями в цитоплазме, периваскулярные лимфоидные инфильтраты с примесью эозинофилов, фиброэластоз интимы ветвей легочной артерии. Заключение: фиброзная стадия гиперсенситивного пневмонита. Морфологические препараты представлены на рисунке 29.

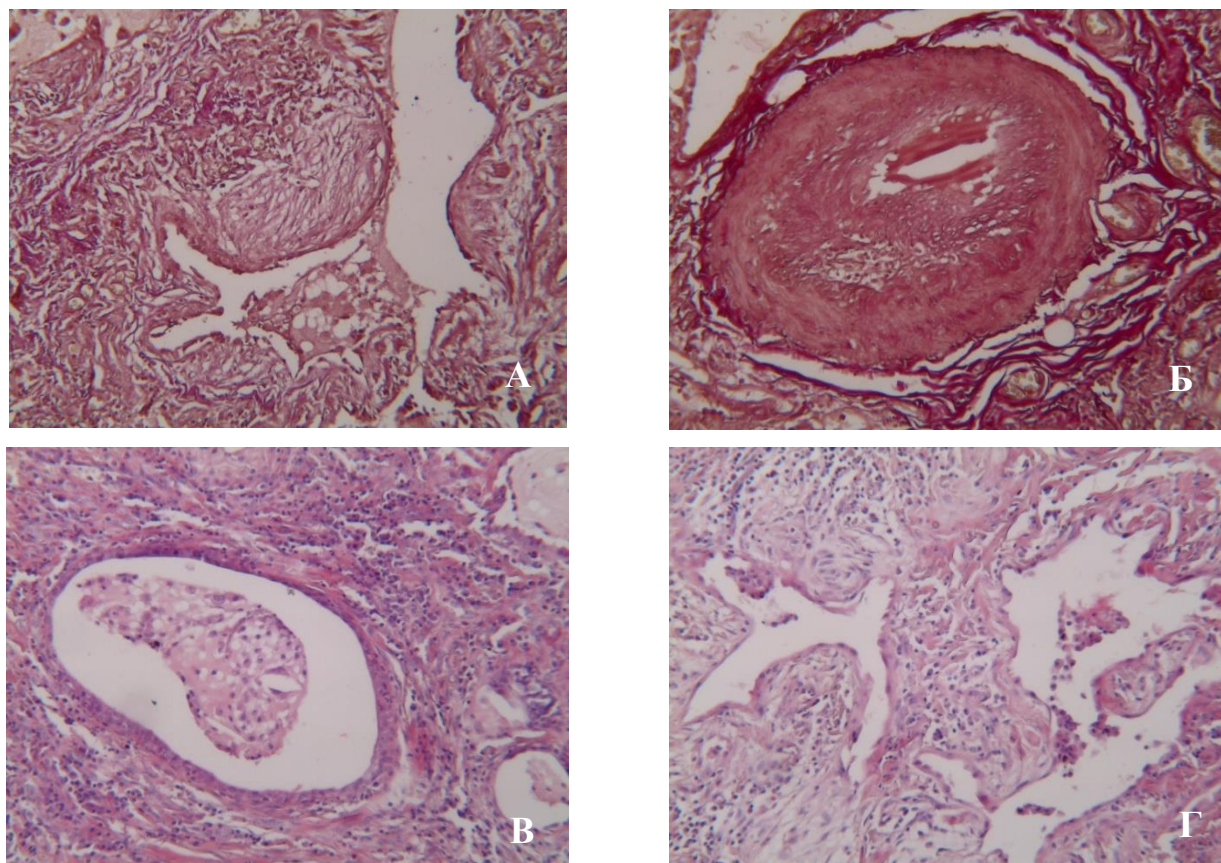


Рисунок 29 – Микропрепарат легкого пациента Ш. Окраска гематоксилин-эозином.

*А – Фибробластический фокус в стенке бронхиолы; Б – Фиброэластоз интимы ветви легочной артерии с сужением просвета; В – Микросота в фиброзе, в просвете гигантская многоядерная клетка с игольчатой структурой; Г – Облитерирующий бронхолит и фибробластический фокус*

На основании вышеперечисленных данных диагноз ИЛФ не правомочен, окончательный диагноз: Хронический гиперчувствительный пневмонит, фиброзная стадия. Сенсibilизация к ингаляционным биополимерам в профессиональных условиях. ДН 1. Нарушение ФВД по рестриктивному типу. Назначено лечение: прекращение профессионального контакта с аллергеном, преднизолон 40 мг в сутки per os с последующим снижением до 7,5 мг в сутки длительно, ацетилцистеин 1800 мг/сутки около 6 месяцев в год, тиотропий респимат 5 мкг/сутки. В связи с обострениями 1-2 раза в год доза преднизолона повышалась до 20 мг.

На фоне проводимого лечения состояние пациента неуклонно ухудшалось: усиливались одышка и кашель, снижался уровень SpO<sub>2</sub>. Отрицательная динамика показателей ФВД представлена на рисунке 30.

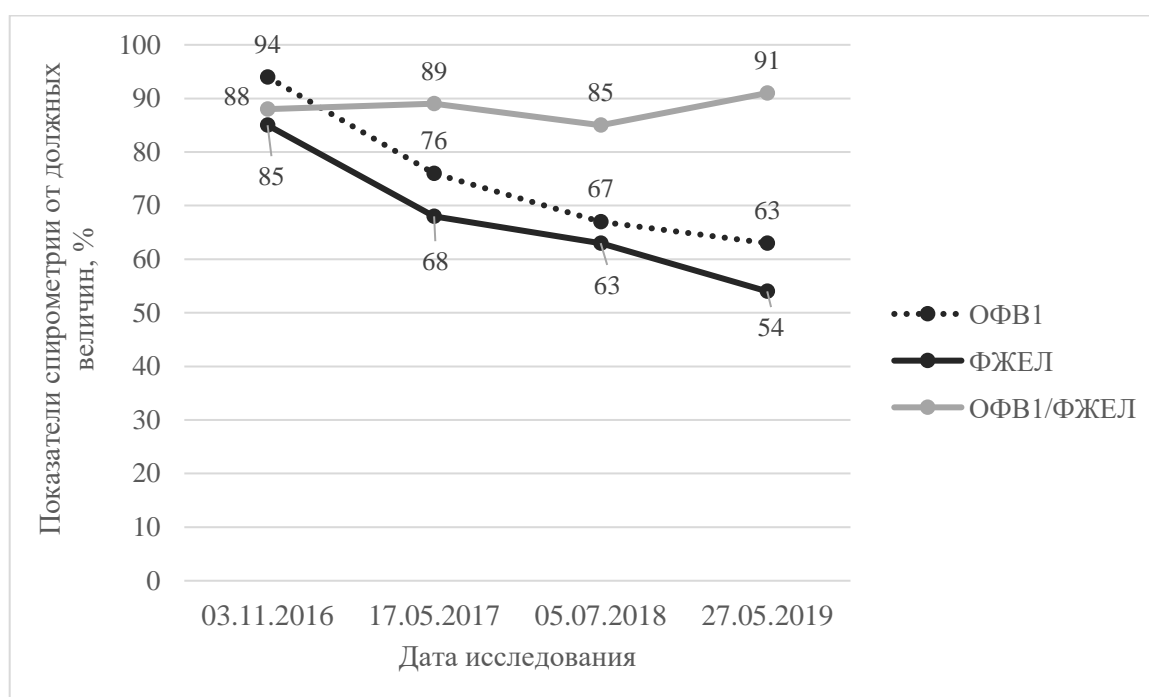


Рисунок 30 – Динамика показателей легочной функции пациента Ш.

По данным компьютерной томографии также прослеживается отрицательная динамика в виде усиления выраженности фиброзного компонента (рисунки 31-33).

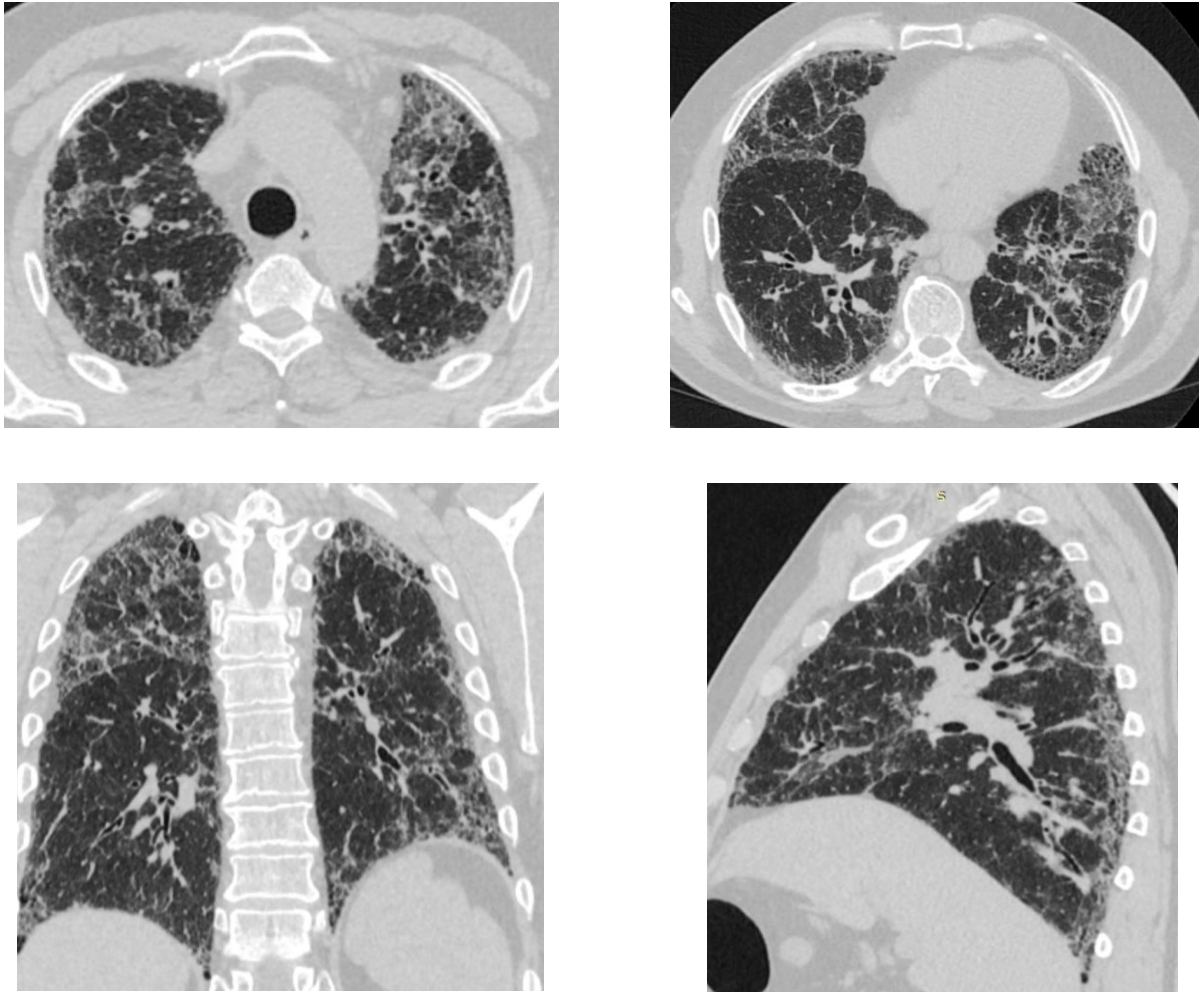
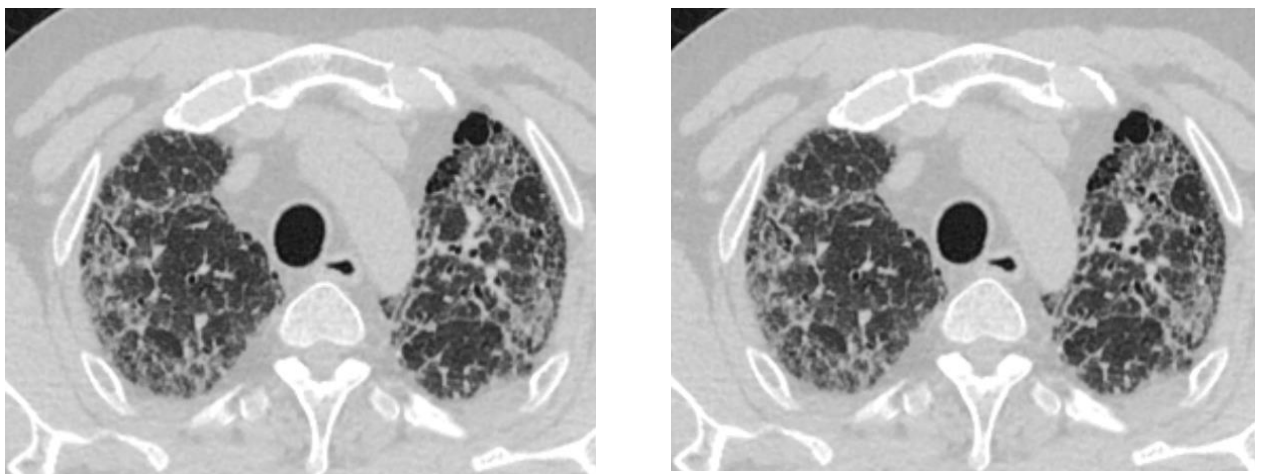


Рисунок 31 – Компьютерная томограмма легких больного Ш. от 17.05.2017 года  
*Ретикулярные изменения, формирующееся «сотовое легкое», преимущественно в кортикальных отделах обоих легких. В динамике от 28.09.2016 года отрицательная динамика – усиление выраженности изменений и увеличение их площади.*



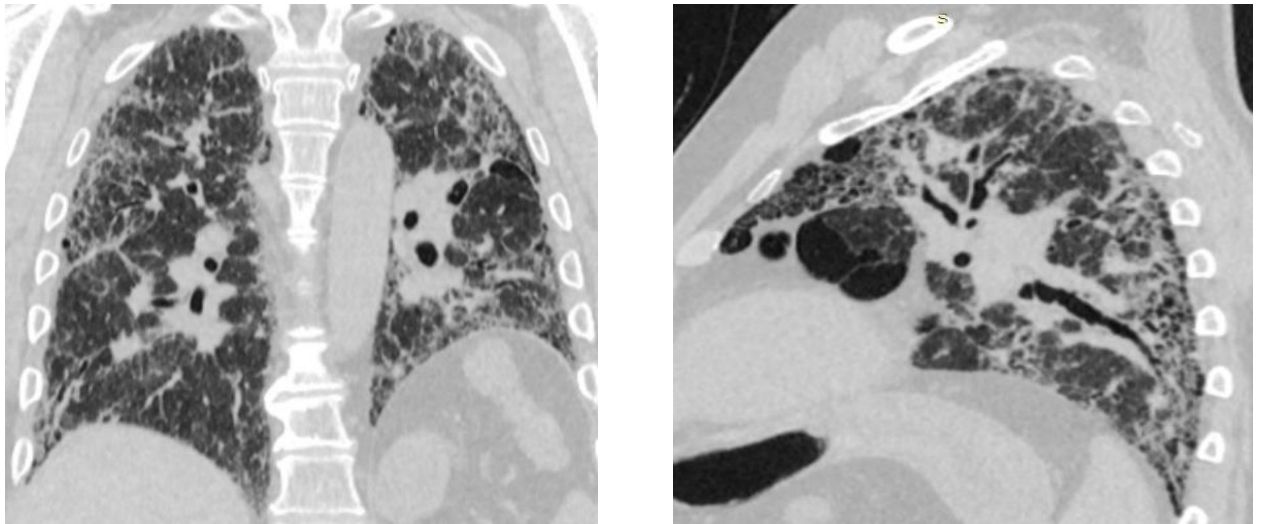


Рисунок 32 – Компьютерная томограмма легких больного Ш. от 05.07.2018 года  
*Диффузные ретикулярные изменения. «Сотовое легкое» в базально-кортикальных отделах, больше слева. В динамике от 17.05.2017 года отрицательная динамика – усиление выраженности изменений и увеличение их площади*

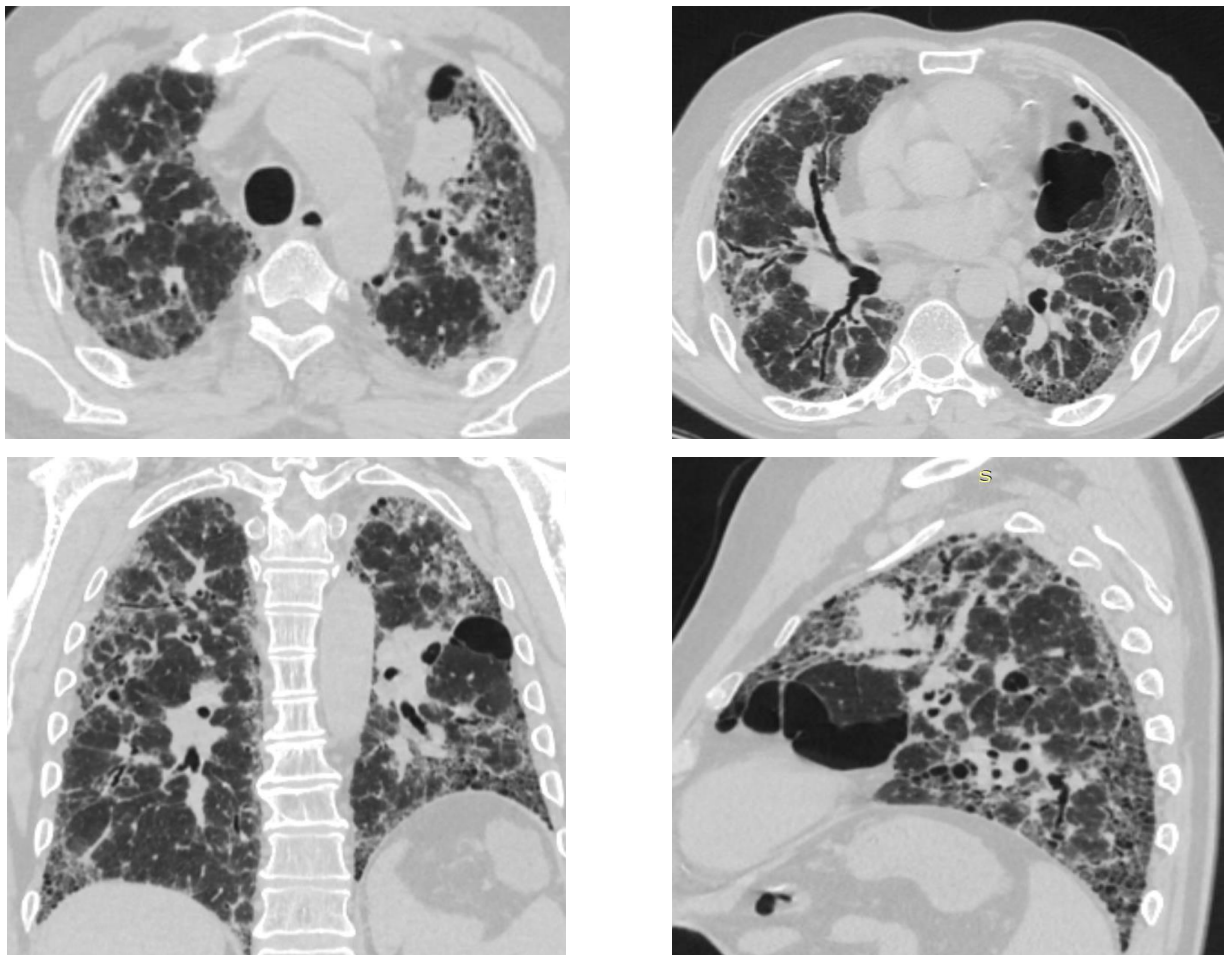


Рисунок 33 – Компьютерная томограмма легких больного Ш. от 27.05.2019 года  
*Диффузные ретикулярные изменения, с формированием «сотового легкого» в базально-кортикальных отделах, больше слева. Тракционные бронхоэктазы. В динамике от 05.07.2018*

*года отрицательная динамика – усиление выраженности изменений и увеличение их площади; впервые выявлено объемное образование верхней доли левого легкого. Медиастинальная лимфоаденопатия*

Помимо прогрессирования легочного фиброза, в мае 2019 года в S3 слева впервые обнаружено образование 23x25x25 мм плотностью 26 Н. Одновременно с этим состояние пациента ухудшилось – беспокоил выраженный непродуктивный кашель днем и ночью (ВАШ 9 баллов), одышка при одевании (mMRC 4 балла), снижение массы тела на 15 кг за последние 5 месяцев, десатурация на минимальную физическую нагрузку до 72%. Увеличение дозы преднизолона до 30 мг в сутки, добавление к схеме лечения азатиоприна 100 мг в сутки и постоянная O<sub>2</sub>-терапия 5 л/мин эффекта не имели.

Для уточнения диагноза пациент госпитализирован в Иркутский областной онкологический диспансер, где под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования проведена пункция л/у бифуркации трахеи. Цитологическое заключение: в мазках трансbronхиального пунктата конгломерата лимфоузлов обнаружены лимфоидные элементы с преобладанием малых зрелых форм, бронхиальный реснитчатый эпителий. Выписан с диагнозом: Очаговое образование верхней доли левого легкого 16 кл. гр. Медиастинальная лимфоаденопатия 16 кл. гр. Гиперчувствительный пневмонит. Рекомендовано продолжение лечения и динамическое наблюдение.

Пациент умер 30.07.2019 года. Патологоанатомический диагноз: Гиперчувствительный пневмонит, фиброзная стадия (обширные участки интерстициального фиброза с образованием сот). Центральный мелкоклеточный рак верхней доли левого легкого с прорастанием в верхнее средостение, с лимфогенными метастазами в лимфоузлы справа и слева, опухолевые эмболы в сосудах.

Данный клинический случай демонстрирует диагностические сложности для когорты ИЗЛ, в частности, даже гистологическое исследование не всегда способствует вычленению конкретной нозологии. По данным литературы [191], высокая ценность патоморфологического заключения достигается только в случае определенного опыта работы врача-патоморфолога с данной группой заболеваний. Кроме того, вышеописанный клинический случай экспонирует прогрессирующее фиброзирующее течение ХГП на фоне общепринятой терапии, а также подчеркивает роль легочного фиброза как фактора риска развития рака легкого.



### 4.3 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний

В группу ИИП (II) отнесено 66 пациентов. В целом во II группе отмечается незначительное преобладание женщин, однако среди больных старше 70 лет преобладают мужчины. Пациенты с ИИП старше больных другими ИЗЛ, более половины из них находятся в возрастном интервале от 60 до 79 лет.

По данным регистра ИЗЛ в г. Иркутске в группе ИИП самой распространенной нозологией являлась НСИП – 21 случай (32% от ИИП и 8% от всех ИЗЛ). Соотношение мужчин и женщин близко к 1:1. Не выявлено статистически значимых гендерных различий по возрасту (72 [55;77] лет среди мужчин и женщин – 66 [60;70] лет,  $p=0,55$ ). Возраст больных варьировал от 44 до 79 лет с преобладанием в более старшей возрастной группе. Распределение по возрастным группам отражено на рисунке 34.

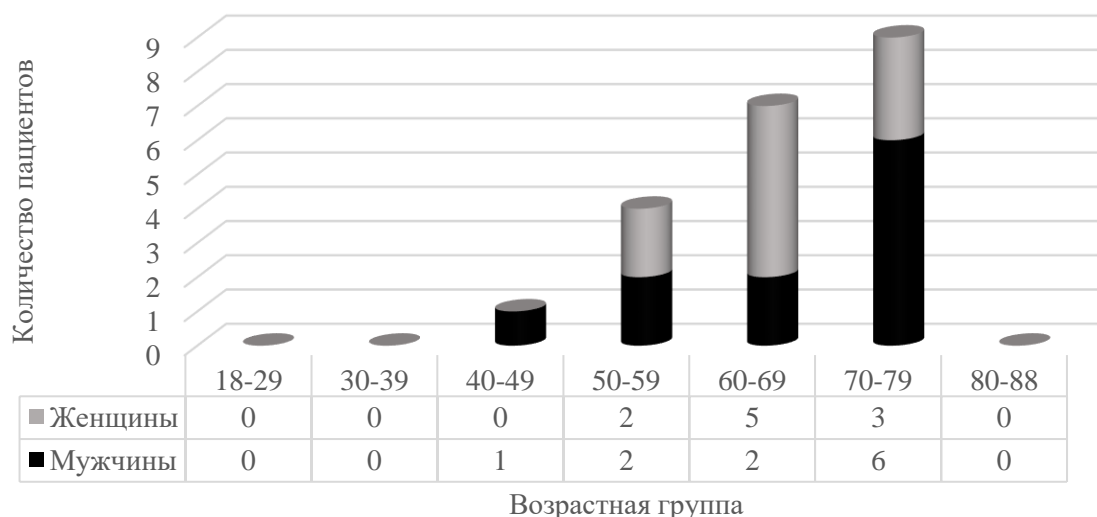


Рисунок 34 – Гендерная и возрастная структура больных идиопатической НСИП

После НСИП по частоте встречаемости следует ИЛФ – 16 пациентов (24% от ИИП и 6% от всех ИЗЛ) старшей возрастной группы. Среди них преобладали мужчины (10 человек), гендерные различия по возрасту не зафиксированы (средний возраст 74 [68;78] лет среди мужчин и 75 [67;78] лет среди женщин,  $p=0,84$ ). Все пациенты с ИЛФ старше 60 лет, при этом более половины из них находятся в восьмой возрастной декаде. Распределение пациентов по возрасту изображено на рисунке 35.

Как видно из рисунка, в отличие от больных НСИП все пациенты с ИЛФ старше 60 лет, что отражает возрастную особенность заболевания, при этом подавляющее большинство из них находятся в восьмой возрастной декаде.

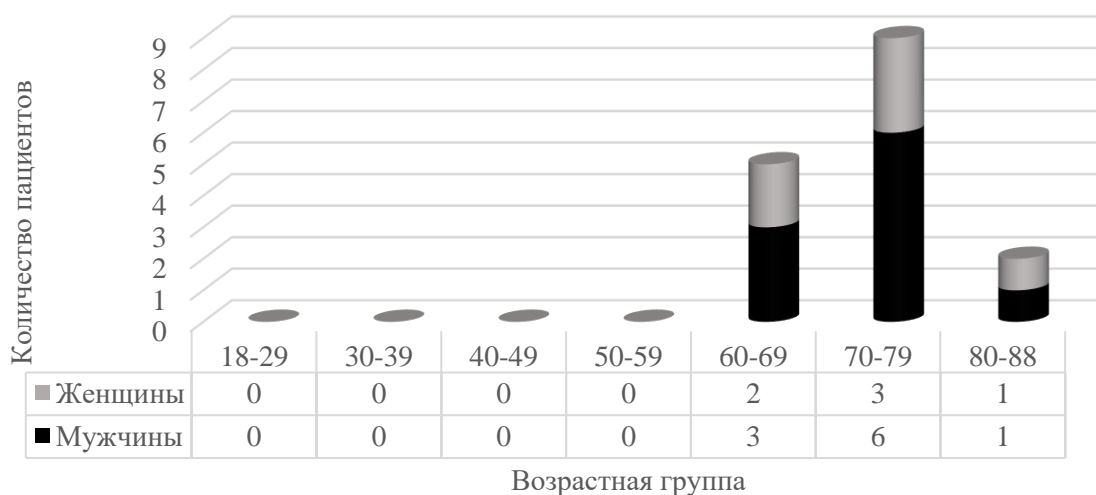


Рисунок 35 – Гендерное распределение по возрастным группам пациентов с ИЛФ

КОП диагностирована у 11 человек (17% от ИИП и 4% от всех ИЗЛ). В отличие от НСИП и ИЛФ в подгруппе КОП абсолютное большинство пациентов представлено женщинами и только один мужчина в возрасте 45 лет. Медиана возраста женщин равна 64 [56;69] годам. Возрастная структура отражена на рисунке 36.

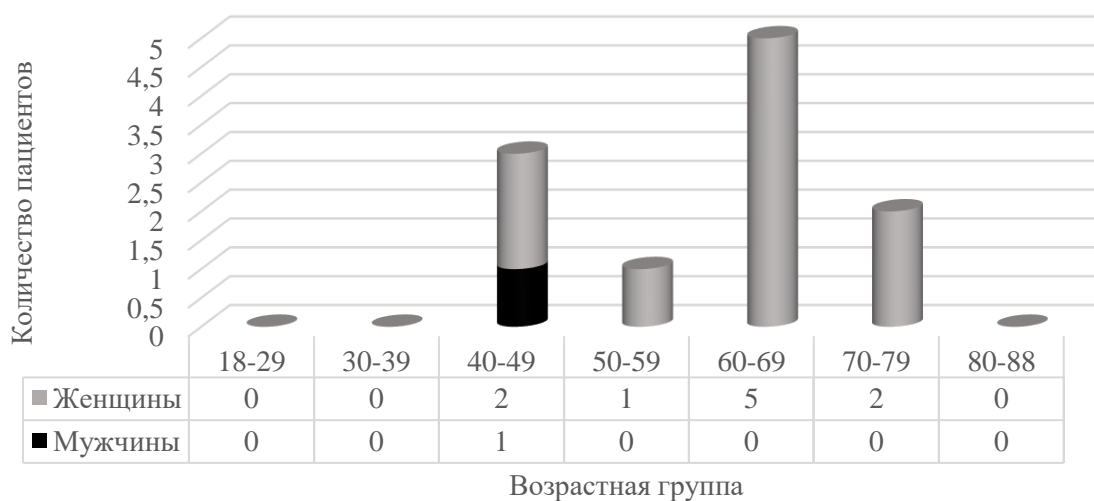


Рисунок 36 – Гендерная и возрастная структура пациентов с КОП

К подгруппе НКИП отнесено 9 пациентов (14% от ИИП и 3% от всех ИЗЛ). Количество мужчин и женщин одинаково, существенные различия по возрасту не обнаружены. Возраст пациентов охватывал почти все возрастные группы, медиана возраста мужчин равняется 67 [67;79] лет, а женщин 56 [41;77] лет,  $p=0,54$ .

5 больных соответствовали критериям ИПАП. Помимо интерстициального поражения легких, у этих пациентов имелись экстрапульмональные проявления (лихорадка неинфекционного генеза, артралгии, кожные проявления, панцитопения в 1 случае), а также повышение серологических маркеров (СРБ, РФ, АНФ), однако клиническая картина не

соответствовала критериям конкретного СИРЗ. В связи с неизвестной этиологией заболевания эти пациенты были отнесены в группу ИИП. Подгруппа ИПАП представлена 2 мужчинами и 3 женщинами, медиана возраста 64 [56;65] года.

К редким ИИП относятся идиопатическая ЛИП – 2 пациента (мужчина возрастом 38 лет и женщина возрастом 62 года) и РБ с ИЗЛ – 2 пациента (мужчина 63 лет и женщина 66 лет). Для дальнейшего анализа редкие ИЗЛ были объединены в группу «Другие».

На основании интегративной оценки можно сделать вывод, что большинству нозологий из группы ИИП подвержены мужчины, за исключением КОП, где более 90% больных женщины. Пациенты с ИЛФ были самыми возрастными. Во II группе все пациенты имели те или иные респираторные симптомы, а наибольшая их выраженность отмечена у больных ИЛФ. Не связанная с инфекционными причинами лихорадка по данным анамнеза чаще встречалась при ИПАП (60%), КОП (45%) и идиопатической НСИП (43%). Практически во всех группах отмечены жалобы на снижение массы тела, которые достигают наибольшей встречаемости в подгруппе ИЛФ (63% случаев).

Курение имело место у всех пациентов с РБ-ИЗЛ, а также почти у 50% больных ИЛФ и НСИП. Факт контакта с различными ингаляционными воздействиями на работе и в быту зафиксирован у 60% пациентов с ИПАП и 45% КОП.

При объективном осмотре изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» обнаружены более чем у половины пациентов с ИЛФ, у 20% с идиопатической НСИП, а также у 1 пациентки с длительным рецидивирующим течением КОП. При аускультации грубая конечно-инспираторная крепитация выслушана у 100% больных с ИЛФ и более чем у половины пациентов с НСИП и ИПАП. У абсолютного большинства пациентов диагноз представлен клинико-рентгенологическим заключением, что обусловлено рядом причин. Во-первых, в значительном числе случаев диагноз может быть поставлен на основании тщательного клинико-рентгенологического обследования и исключения потенциальных причин развития ИЗЛ. Так, согласно современным клиническим рекомендациям, ИЛФ может быть диагностирован без проведения ХБЛ. Во-вторых, больные ИИП имели наибольшее среди всех групп ИЗЛ число противопоказаний к проведению ХБЛ, так как 64% больных были старше 65 лет и относились к самой старшей возрастной группе, имели наихудший функциональный статус, 79% имели минимум одно сопутствующее заболевание. В целом процент морфологической верификации диагноза в II группе был невысок (12%) и достигал 100% только среди пациентов с ЛИП. Клиническая характеристика заболеваний из II группы представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Клиническая характеристика отдельных нозологий из группы ИИП

ИЗЛ Параметр	НСИП	ИЛФ	КОП	НКИП	ИПАП	Другие ИИП
Количество, n	21	16	11	9	5	4
Доля в II группе, %	31,8	24,2	16,7	13,6	7,5	6,0
Мужчины, n (%)	11 (52,4)	10 (62,5)	1 (9,1)	5 (55,5)	2 (40,0)	2 (50,0)
Средний возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	67 [60;74]	74 [68;78]	63 [48;69]	67 [59;79]	64 [56;65]	63 [50;65]
Симптомы						
Одышка в дебюте, n (%)	7 (33,3)	8 (50,0)	3 (27,3)	4 (44,4)	3 (60,0)	0
Одышка в разгаре, n (%)	19 (90,5)	16 (100,0)	11 (100,0)	5 (55,5)	5 (100,0)	2 (50,0)
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	3 [2;3]	3 [3;4]	3 [2;4]	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;2]
Кашель, n (%)	20 (95,2)	16 (100,0)	10 (90,9)	6 (66,7)	5 (100,0)	3 (75,0)
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	6 [4;7]	7 [5;8]	6 [3;7]	4 [2;5]	5 [4;6]	4 [2;9]
Мокрота, n (%)	12 (57,1)	11 (68,7)	6 (54,5)	1 (11,1)	4 (80,0)	3 (75,0)
Слабость, n (%)	15 (71,4)	15 (93,7)	9 (81,8)	5 (55,5)	5 (100,0)	2 (50,0)
Лихорадка, n (%)	9 (42,8)	2 (12,5)	5 (45,4)	1 (11,1)	3 (60,0)	1 (25,0)
Похудание, n (%)	5 (23,8)	10 (62,5)	3 (27,3)	3 (33,3)	2 (40,0)	1 (25,0)

Анамнез						
Курение, n (%)	10 (47,6)	8 (50,0)	2 (18,2)	3 (33,3)	2 (40,0)	3 (75,0)
ИТ, пачка-лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	33 [20;40]	30 [18;40]	20, 20	15, 20, 30	12, 50	22 [10;44]
Профессиональные/бытовые вредности, n (%)	2 (9,5)	3 (18,7)	5 (45,4)	2 (22,2)	3 (60,0)	0
Наличие СЗ, n (%)	15 (71,4)	14 (87,5)	9 (81,8)	7 (77,8)	5 (100,0)	1 (25,0)
Осмотр						
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	4 (19,0)	9 (56,2)	1 (9,1)	0	0	0
Крепитация, n (%)	15 (71,4)	16 (100)	2 (18,2)	4 (44,4)	3 (60)	1 (25,0)
Другое						
Гистология, n (%)	2 (9,5)	0	1 (9,1)	1 (11,1)	2 (40)	2 (50,0)

ДН и десатурация на физическую нагрузку чаще всего выявлены в подгруппе ИЛФ (88%), также были распространены в подгруппах НСИП (67%) и КОП (55%), но была менее выражена у больных КОП. Напротив, подгруппа ИЛФ характеризовалась наименьшим уровнем сатурации кислорода среди всех ИИП как в покое (медиана SpO<sub>2</sub> 92 [90;94]%), так и после физической нагрузки (медиана SpO<sub>2</sub> 87 [83;89]%), а также нарушением вентиляционной функции легких в 100% случаев и наихудшими показателями функции внешнего дыхания. Данные о функции внешнего дыхания в группе ИИП представлены в таблице 15.

Триада рентгенологических симптомов, являющихся частью синдрома «обычной интерстициальной пневмонии» ожидаемо чаще встречалась у пациентов с ИЛФ. «Сотовое легкое» выявлено у 3 из 5 больных ИПАП, а также у трети пациентов с НСИП и неклассифицируемой ИП. Самым распространенным КТВР-симптомом во II группе являются ретикулярные изменения, которые с высокой частотой обнаружены во всех подгруппах, за исключением КОП (27%). Тракционные бронхоэктазы выявлены у 81% больных ИЛФ, 71% НСИП и 56% неклассифицируемой ИП. КТВР-симптом «матовое стекло» часто обнаруживался в подгруппах КОП, НСИП и неклассифицируемой ИП, в то время как в подгруппе ИЛФ данный симптом отмечен менее чем у 20% больных и характеризовался небольшой площадью поражения. Лидерами по частоте и объему распространенности консолидации являются идиопатическая ЛИП (включена в группу «другие ИИП») и КОП. Очаговые изменения редко выявлялись у пациентов II группы, чаще других среди больных ЛИП, РБ-ИЗЛ и ИПАП. Апикально-базальный градиент зафиксирован у 100% больных с ИЛФ и существенно реже в других подгруппах. Преимущественно субплевральное расположение патологических изменений отмечено при ИЛФ (81%), ИПАП (60%) и НСИП (52%). Рентгенологические симптомы при различных заболеваниях из группы ИИП приведены в таблице 16.

Таблица 15 – Функциональная характеристика отдельных нозологий из группы ИИП

ИЗЛ \ Параметр	НСИП n=21	ИЛФ n=16	КОП n=11	НКИП n=9	ИПАП n=5	Другие ИИП n=4
Наличие ДН, n (%)	14 (66,7)	14 (87,5)	6 (54,5)	2 (22,2)	2 (40,0)	0
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	95 [91;97]	92 [90;94]	96 [92;98]	97 [95;98]	96 [94;96]	98 [97;99]
Десатурация на нагрузку, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	92 [88;95]	87 [83;89]	93 [90;95]	97 [95;98]	96 [92;96]	97 [97;98]
Нарушение ФВД, n (%)	11 (52,4)	16 (100,0)	7 (63,6)	4 (44,4)	1 (20,0)	3 (75,0)
ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	80,0 [61,3;95,0]	61,0 [52,0;72,1]	82,0 [60,0;90,5]	85,2 [75,0;100,7]	105,5 [88,1;113,0]	74,5 [67,5;97,5]
ФЖЕЛ, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	73,0 [61,0;93,7]	55,0 [49,0;59,9]	79,3 [62,0;88,9]	93,9 [68,4;109,4]	116,6 [86,7;120,0]	81,0 [70,0;108,0]
Индекс Генслера, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	82,0 [79,6;88,6]	90,0 [84,0;93,9]	84,6 [80,5;89,3]	79,8 [71,0;91,7]	77,2 [76,9;81,2]	74,7 [67,6;79,9]

Таблица 16 – Рентгенологическая характеристика отдельных нозологий из группы ИИП

Параметр \ ИЗЛ	НСИП n=21	ИЛФ n=16	КОП n=11	НКИП n=9	ИПАП n=5	Другие ИИП n=4
«Сотовое легкое», n (%)	6 (28,6)	14 (87,5)	0	3 (33,3)	3 (60,0)	0
Ретикулярные изменения, n (%)	21 (100,0)	16 (100,0)	3 (27,3)	8 (88,9)	4 (80,0)	3 (75,0)
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	15 (71,4)	13 (81,2)	0	5 (55,6)	1 (20,0)	0
«Матовое стекло», n (%)	15 (71,4)	3 (18,7)	8 (72,7)	6 (66,7)	2 (40,0)	1 (25,0)
Консолидация, n (%)	4 (19,0)	0	8 (72,7)	4 (44,4)	2 (40,0)	2 (50,0)
Очаговые изменения, n (%)	0	0	2 (18,2)	3 (33,3)	2 (40,0)	3 (75,0)
Полостные изменения, n (%)	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Буллезные изменения, n (%)	4 (19,0)	3 (18,7)	0	4 (44,4)	2 (40,0)	0
Базальное преобладание, n (%)	9 (42,8)	16 (100,0)	1 (9,1)	2 (22,2)	2 (40,0)	1 (25,0)
Кортикальное преобладание, n (%)	11 (52,4)	13 (81,2)	1 (9,1)	0	3 (60,0)	0



Исключительно немедикаментозное лечение (длительная кислородотерапия, отказ от курения, легочная реабилитация) и динамическое наблюдение чаще всего применялись в подгруппе больных НКИП (78%), а в остальных подгруппах назначалось с частотой от 20 до 50%, за исключением больных КОП. Всем пациентам с КОП проводилось активное медикаментозное лечение, включающее в себя назначение СГКС и азатиоприна в 1 случае. За время проведения исследования антифибротическую терапию получали только 6 пациентов с ИЛФ, из них 5 нинтеданиб и 1 перфинидон. Подробнее особенности лечения различных нозологий из II группы представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Терапевтическая характеристика отдельных нозологий из группы ИИП

Параметр \ ИЗЛ	НСИП n=21	ИЛФ n=16	КОП n=11	НКИП n=9	ИПАП n=5	Другие ИИП n=4
Наблюдательная тактика/немедикаментозная терапия, n (%)	5 (23,8)	6 (37,5)	0	7 (77,8)	1 (20,0)	2 (50,0)
Прием ГКС >1 месяца, n (%)	14 (66,6)	6 (37,5)	11 (100,0)	2 (22,2)	4 (80,0)	2 (50,0)
Прием цитостатиков, n (%)	0	0	1 (9,1)	0	0	0
Антифибротическая терапия, n (%)	0	6 (37,5)	0	0	0	0

За время наблюдения смертность от всех причин во II группе была наивысшей и составила 47%, максимальный уровень смертности среди всех ИЗЛ был достигнут в подгруппе ИЛФ и составил 100% за все время наблюдения. За период наблюдения умерли 60% больных с ИПАП, 44% НКИП, около 30% пациентов с НСИП и КОП в обоих случаях (рисунок 37).

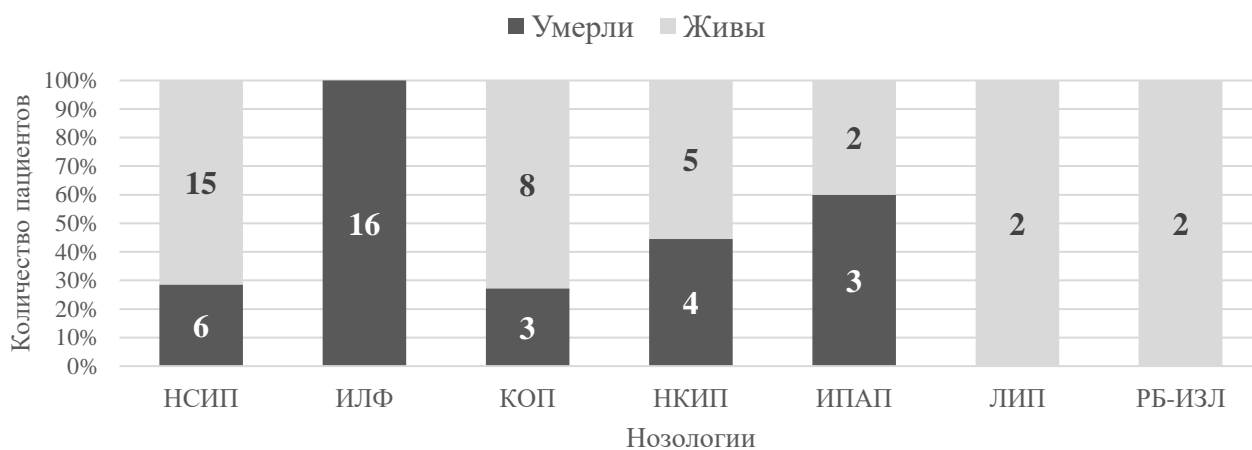


Рисунок 37 – Смертность во II группе

Кроме того, у больных ИЛФ отмечен наиболее короткий временной отрезок от возникновения первого симптома до смерти – 35 [26;50] месяцев. У пациентов с НСИП этот период был наиболее вариабелен и составлял 68 [49;99] месяцев, что отражает гетерогенность течения этой формы ИЗЛ. Отрезки времени от первого проявления до смерти или окончания наблюдения для разных нозологий из группы ИИП представлена на рисунке 38.

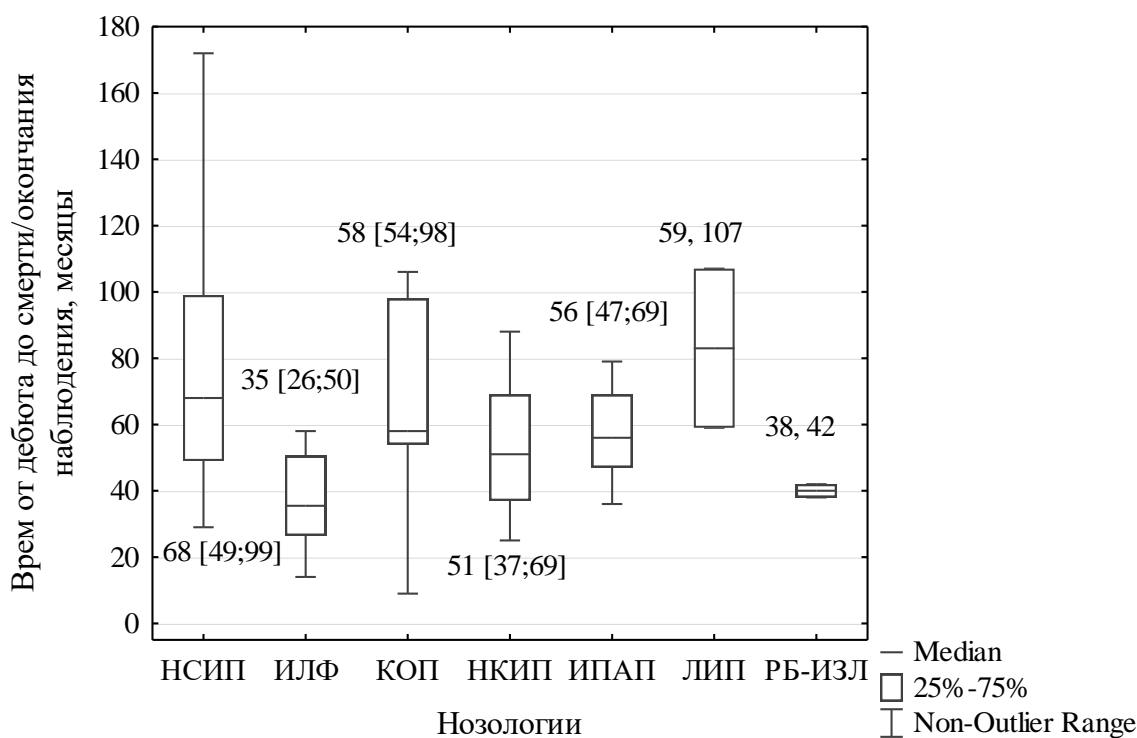


Рисунок 38 – Период времени от дебюта заболевания до смерти/окончания наблюдения в разных подгруппах ИИП

### Клиническое наблюдение пациента с идиопатической интерстициальной пневмонией

Пациент Р., 71 год, направлен на консультацию в респираторный центр в ноябре 2018 года. Жалобы на одышку при ходьбе по комнате (mMRC 4 балла), непродуктивный кашель в течение дня (ВАШ 6 баллов), слабость, утомляемость. Заболел остро в марте 2018 года, когда появились явления острой респираторной вирусной инфекции (малопродуктивный кашель, насморк, слабость), повышение температуры тела до 39,0°C, впервые отметил одышку при подъеме по лестнице. По данным рентгенограммы грудной клетки двусторонняя пневмония, госпитализирован в терапевтическое отделение. Лабораторно лейкоциты  $6,7 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы 6%, СОЭ 40 мм/ч, СРБ 9,4 мг/л. Проведено МСКТ грудной клетки от 28.03.2018г: признаки двусторонней интерстициальной пневмонии, фиброзные изменения в нижних отделах легких. Уровень SpO<sub>2</sub> в покое 96%, при подъеме на 3 этаж десатурация до 83%.

В стационаре получал цефтриаксон, левофлоксацин, преднизолон 90 мг внутривенно. За время госпитализации нормализовалась температура тела, но кашель и одышка сохранялись. Выписан из стационара с диагнозом «Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония». После выписки впервые консультирован пульмонологом в апреле 2018 г., диагноз «Интерстициальная пневмония неясного генеза», назначен преднизолон 50 мг в сутки 1 месяц с последующим снижением дозы до 20 мг в сутки. На фоне проводимого лечения состояние с выраженной отрицательной динамикой в виде усиления кашля и одышки, снижения массы тела.

Объективный статус (ноябрь 2018 г.): Общее состояние тяжелое. Акроцианоз. ЧДД 22 в минуту, SpO<sub>2</sub> 93% в покое, десатурация на ходьбу на несколько метров до 76%. Аускультативно в нижних отделах двусторонняя крепитация. АД 140/80 мм рт.ст., ЧСС 112 в минуту. В остальном объективный статус без особенностей.

Неблагоприятные ингаляционные воздействия отрицает, работает директором музыкально школы. Никогда не курил. Имеет сопутствующую патологию – сахарный диабет 2 типа 10 лет (диабетон), артериальную гипертонию 5 лет (периндоприл, бисопролол, аспирин, статины), доброкачественную гиперплазию предстательной железы 7 лет (доксазозин).

Динамика показателей ФВД представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели легочной функции пациента Р. в 2018 году

	<i>Апрель 2018</i>	<i>Октябрь 2018</i>	<i>Ноябрь 2018</i>
<i>ФЖЕЛ л (%)</i>	2,4 (58)	2,2 (54)	2,0 (49)
<i>ОФV<sub>1</sub> л (%)</i>	2,1 (69)	2,0 (64)	1,8 (59)
<i>ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ</i>	0,91	0,90	0,92
<i>ОЕЛ л (%)</i>	4,0 (56)		
<i>ЖЕЛ л (%)</i>	2,2 (52)		
<i>ООЛ л (%)</i>	1,8 (68)		

По данным ЭхоКГ от 31.10.2018г расчетное давление в правом желудочке (по трикуспидальной регургитации) 38 мм рт.ст.

На основании быстрой отрицательной клинико-функциональной динамики, рентгенологических данных, отсутствия эффекта от приема СГКС, сформулирован диагноз: Идиопатический легочный фиброз, быстро прогрессирующее течение. ДН II-III. Легочная гипертензия. Назначено лечение: длительная O<sub>2</sub>-терапия, антифибротическая терапия: нинтеданиб 150 мг 2 раза в сутки (старт в ноябре 2018 года).

На фоне проводимой терапии состояние остается тяжелым, проявляются нежелательные эффекты антифибротической терапии в виде тошноты и диареи средней степени тяжести,

проводилась симптоматическая терапия (метоклопрамид, лоперамид). Вопреки выраженным клиническим симптомам, на фоне приема антифибротической терапии показатели вентиляционной функции легких (таблица 19) и КТВР-картина (рисунок 39) без тенденции к ухудшению.

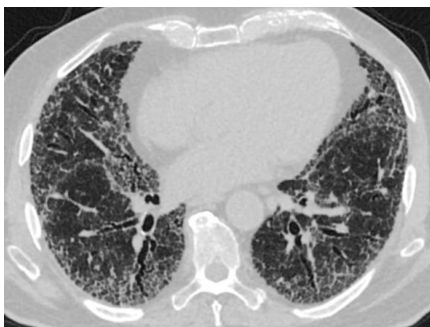
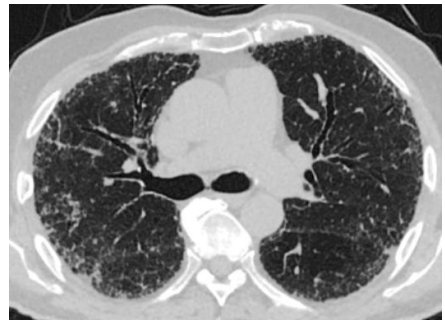
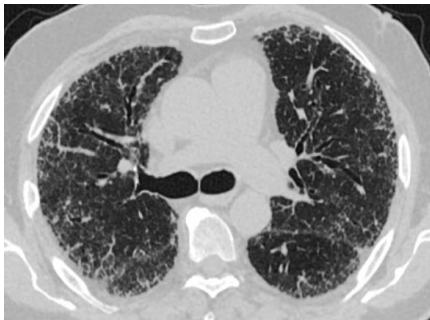
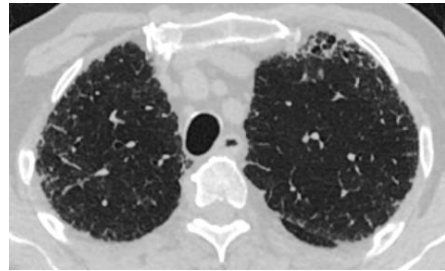
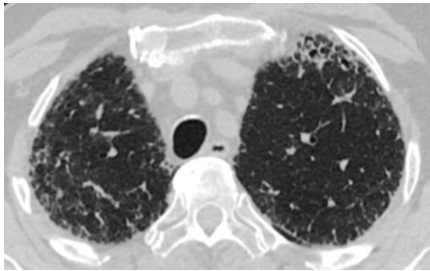
Таблица 19 – Динамика показателей легочной функции легких пациента Р.

	<i>Апрель 2018</i>	<i>Октябрь 2018</i>	<i>Ноябрь 2018</i>	<i>Март 2019</i>	<i>Июнь 2019</i>
<i>ФЖЕЛ л (%)</i>	2,4 (58)	2,2 (54)	2,0 (49)	2,2 (53)	2,1 (51)
<i>ОФВ<sub>1</sub> л (%)</i>	2,1 (67)	2,0 (64)	1,8 (59)	2,1 (67)	2,1 (67)
<i>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ</i>	0,91	0,90	0,92	0,95	0,99
<i>ОЕЛ л (%)</i>	4,0 (56)				3,9 (53)
<i>ЖЕЛ л (%)</i>	2,2 (52)				2,1 (50)
<i>ООЛ л (%)</i>	1,8 (68)				1,8 (68)

24.12.2018г

21.03.2019

20.08.2019



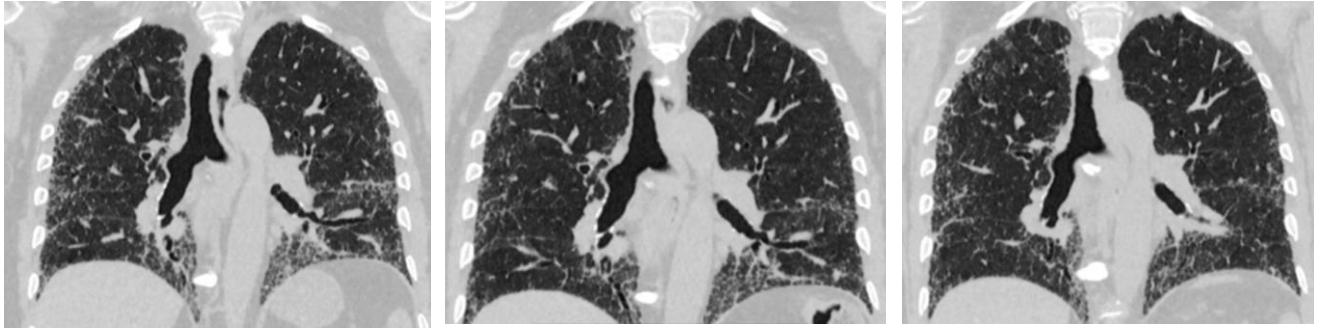


Рисунок 39 – Компьютерная томография легких пациента Р. в динамике

*24.12.2018 – кортикальное распределение изменений, преимущественно в базальных сегментах обоих легкого; преобладающий признак - ретикулярные изменения. Тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы выражены умерено. Сотовое легкое на фоне тракционных бронхоэктазов не определяется. Объем легких незначительно уменьшен, преимущественно за счет базальных сегментов с обеих сторон. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.*

*По сравнению с исследованием от 18.06.2018 г. отмечается отрицательная динамика за счёт усиления выраженности фиброза обоих лёгких, увеличения площади поражения легких.*

*21.03.2019 – незначительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности ретикулярных изменений*

*20.08.2019 г. – без существенной динамики*

В марте 2020 г. пациент умер.

Представленный клинический случай представляет типичное течение ИЛФ, когда от выявления первого признака заболевания до наступления смерти прошло 2 года, несмотря на проводимую антифибротическую терапию.

#### 4.4 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика саркоидоза

В группу гранулематозов (III) вошло 74 пациента с саркоидозом. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Больные саркоидозом, среди которых женщины составляли более 75%, были статистически значимо моложе больных I и II групп ИЗЛ (I-II  $p < 0,001$ , I-III  $p = 0,002$ , I-IV  $p = 0,08$ , II-III  $p < 0,001$ , II-IV  $p < 0,001$ , III-IV  $p = 0,82$ ). Медиана возраста составила 54 [38;60] года. Гендерный и возрастной состав представлен на рисунке 40.

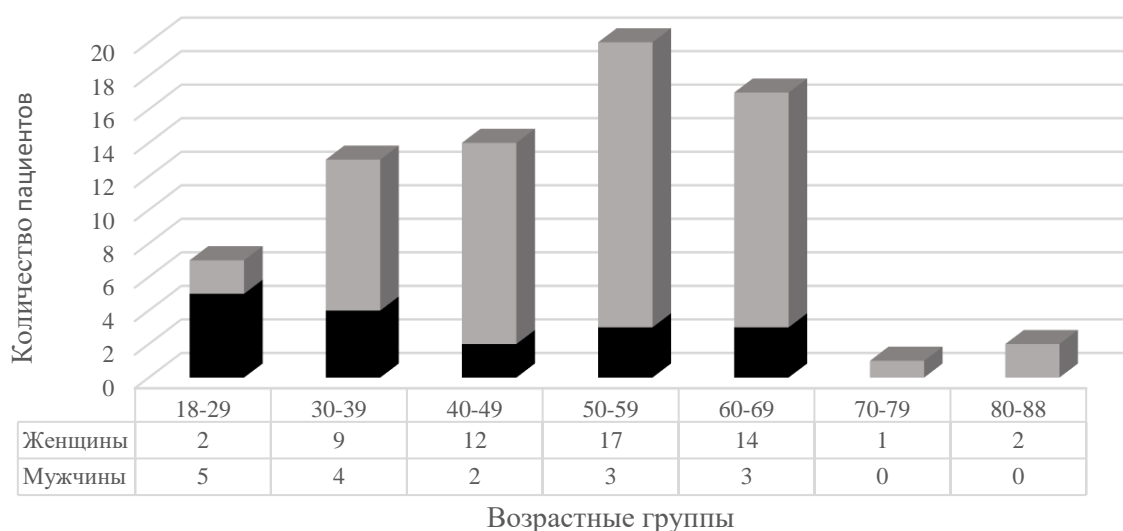


Рисунок 40 – Гендерная и возрастная структура пациентов с саркоидозом

Как следует из рисунка, во всех возрастных группах, за исключением 18-29 лет, наблюдается значительное преобладание женщин. Большая часть пациентов (69%) находится в возрастном интервале 40-69 лет.

Респираторные жалобы статистически значимо реже встречались среди больных из III группы, а их выраженность была наименьшей. Благоприятному клиническому течению сопутствовали редкость ДН (14%) и наилучший функциональный статус среди остальных ИЗЛ (таблица 7).

Проявления саркоидоза были крайне разнородны. Так, у 22 пациентов (30%) заболевание протекало бессимптомно большую часть времени, что было статистически значимо чаще чем в остальных группах (I-II  $p = 0,29$ , I-III  $p < 0,001$ , I-IV  $p = 0,46$ , II-III  $p < 0,001$ , II-IV  $p = 0,71$ , III-IV  $p = 0,01$ ), тогда как у 6 (8%) носило фиброзирующий характер и сопровождалось клиническими проявлениями разной степени выраженности и нарушениями вентиляционной функции легких. У 8 пациентов (11%) саркоидоз дебютировал с классического синдрома Лефгрена. У 34 пациентов (46%) имелись экстрапульмональные проявления заболевания в различных сочетаниях. К наиболее частыми экстрапульмональным проявлениям саркоидоза относятся периферическая лимфаденопатия ( $n=12$ ; 16%), гиперкальциурия ( $n=7$ ; 10%) и поражение кожи ( $n=6$ ; 8%). Подробная характеристика внелегочного саркоидоза представлена на рисунке 41.



Рисунок 41 – Экстрапульмональные проявления саркоидоза

Пациенты с 1 стадией саркоидоза (увеличение внутригрудных лимфатических узлов, паренхима лёгких не изменена) в исследование не включались. Среди больных саркоидозом преобладали пациенты со 2 стадией заболевания (n=56; 76%), существенно реже диагностировались 3 (n=12; 16%) и 4 (n=6; 8%) стадии (рисунок 42).



Рисунок 42 – Распределение пациентов по стадиям саркоидоза

Согласно имеющимся данным, стадийность саркоидоза отражает обширность поражения легочного интерстиция и формирования легочного фиброза. Так, среди пациентов с 2 стадией саркоидоза 9% характеризовались ДН, с 3 – 8%, а в подгруппе больных 4 стадией этот показатель был существенно выше – 83% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, у больных фиброзирующим саркоидозом отмечены более высокий уровень десатурации на физическую нагрузку – 90 [88;93]% в сравнении с 98 [97;98]% в каждом случае у больных с 2 и 3 стадиями (2-3  $p = 0,95$ , 2-4  $p < 0,001$ , 3-

4  $p=0,004$ ) и интенсивность одышки после нагрузки – 6 [4;6] баллов по Боргу в сравнении с 1 [0;3] балла среди пациентов с 2 стадией и 2 [0;4] баллов с 3 стадией (2-3  $p=0,30$ , 2-4  $p<0,001$ , 3-4  $p=0,01$ ). Показатели ФВД также были существенно ниже у больных 4 стадией саркоидоза (рисунок 43).

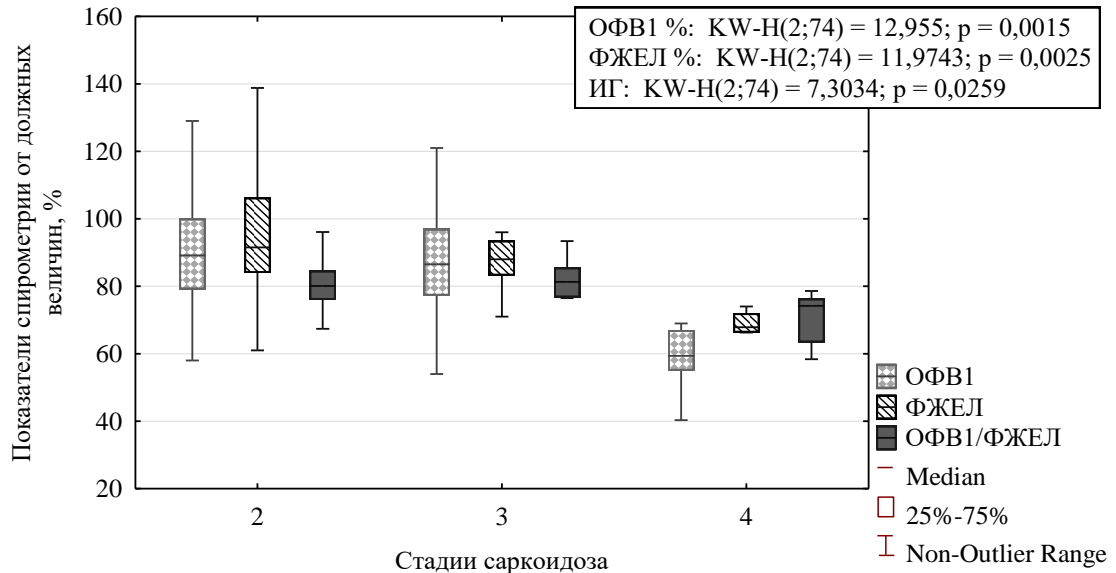


Рисунок 43 – Сравнение показателей ФВД у пациентов с различными стадиями саркоидоза

У всех пациентов с легочным фиброзом (4 стадия) имелись нарушения ФВД, тогда как у большинства больных 2 стадией саркоидоза показатели ФВД находились в пределах нормальных значений (рисунок 44).

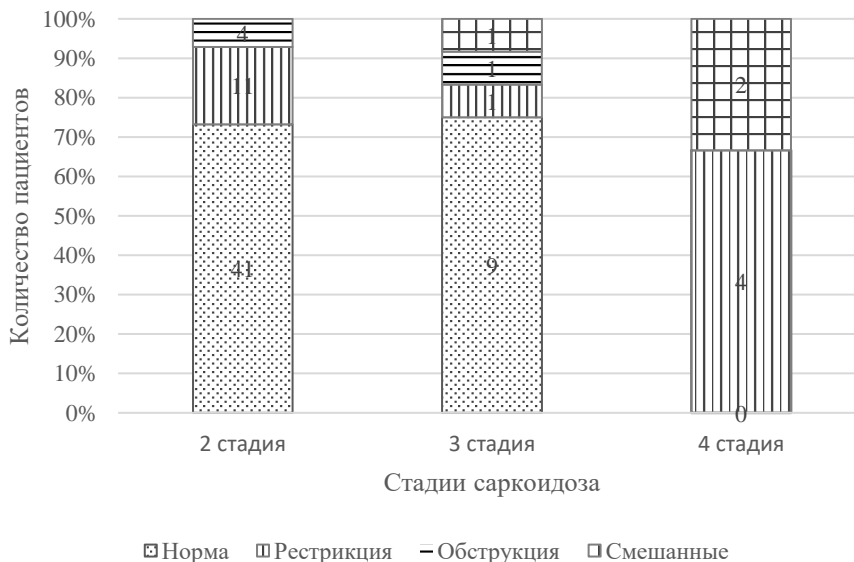


Рисунок 44 – Типы нарушения ФВД в зависимости от стадии саркоидоза

Стадии саркоидоза характеризовались совершенно разными рентгенологическими проявлениями. Так, доля очаговых изменений у больных 2 и 3 стадиями стремилась к 100%, тогда как встречалась только у трети больных 4 стадией. Наиболее полный спектр КТВР-симптомов



отмечен у пациентов с 4 стадией саркоидоза, включая такие проявления легочного фиброза как тракционные бронхоэктазы (100%) и «сотое легкое» (17%). Полный перечень КТВР-симптомов, характерных для каждой стадии саркоидоза, представлен на рисунке 45.

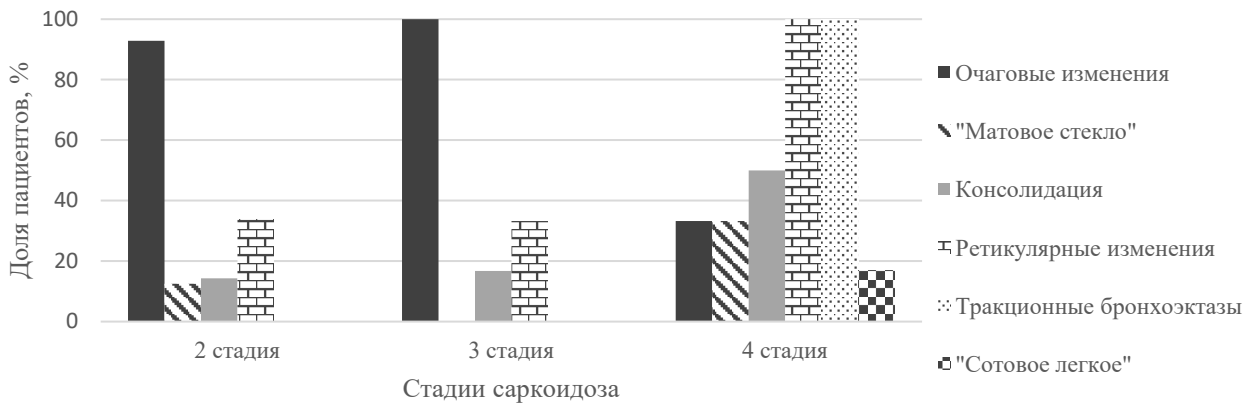


Рисунок 45 – Спектр КТВР-симптомов, характерных для 2-4 стадий саркоидоза

Учитывая отличающуюся тяжесть течения заболевания у больных различными стадиями саркоидоза, проводимое лечение было неоднородным в каждой подгруппе. Так, почти 50% пациентов с саркоидозом 2 и 3 стадии было рекомендовано динамическое наблюдение, тогда как у больных 4 стадией саркоидоза все пациенты получали активную медикаментозную терапию ГКС и/или метотрексатом (рисунок 46).

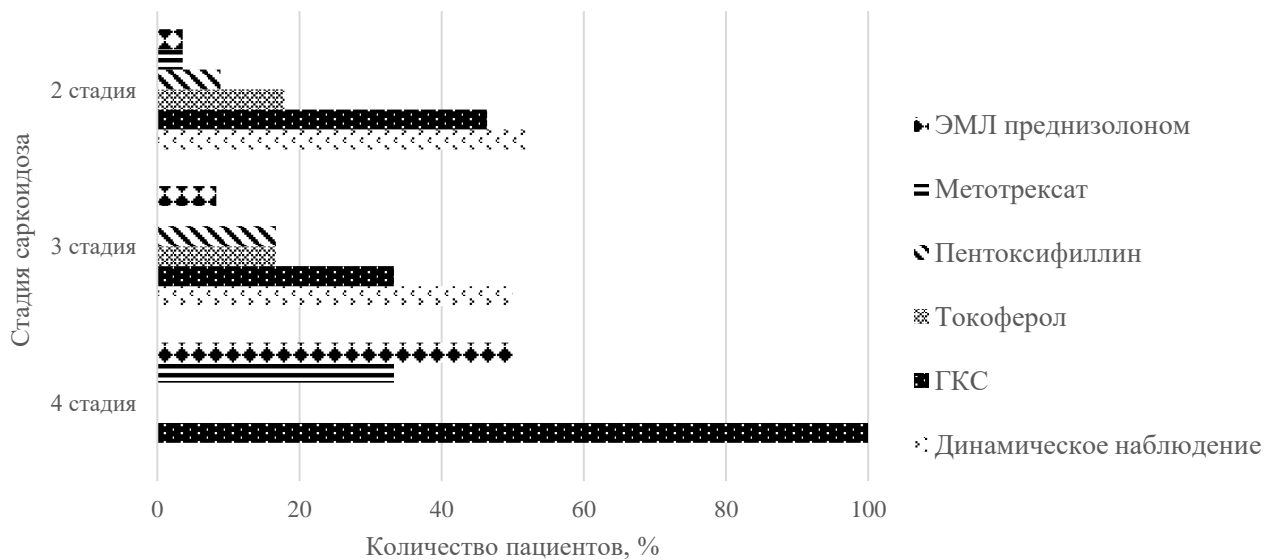


Рисунок 46 – Лечение саркоидоза в зависимости от стадии

Смертность от всех причин среди больных саркоидозом была наименьшей среди всех ИЗЛ. За время наблюдения умерло 3 пациента (4% от III группы), у двух из них диагностирована 2 стадия, у одного третья стадия саркоидоза. У двух человек заболевание длительно протекало бессимптомно, у всех было подтверждено морфологически. Время от появления первого симптома/выявления рентгенологических изменений до смерти составило 46, 60 и 96 месяцев.

### Клиническое наблюдение пациента с саркоидозом

Пациент П., 29 лет, направлен на консультацию в респираторный центр в апреле 2019 года. На момент осмотра респираторных жалоб не предъявляет. Профмаршрут: электромонтер, слесарь. Курит, ИТ 10 пачка/лет. Хронические заболевания отрицает, регулярно медикаментозную терапию не принимает. Из анамнеза установлено, что малопродуктивный кашель беспокоит с октября 2017 года. 27.02.2018 года в ходе очередного профилактического осмотра выявлены двусторонние изменения в паренхиме легких, расширение корней легких. При объективном обследовании отклонений не обнаружено. SpO<sub>2</sub> 98%, десатурации на физическую нагрузку нет. Лабораторные показатели в пределах референтных значений, за исключением СРБ (19,3 мг/л). По УЗИ брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. Периферические л/у не лоцируются. По данным спирометрии имеются признаки рестриктивных нарушений ФВД легкой степени: ФЖЕЛ 75%, ОФВ<sub>1</sub> 67%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 0,85. КТВР-снимки от марта 2018 года представлены на рисунке 47.

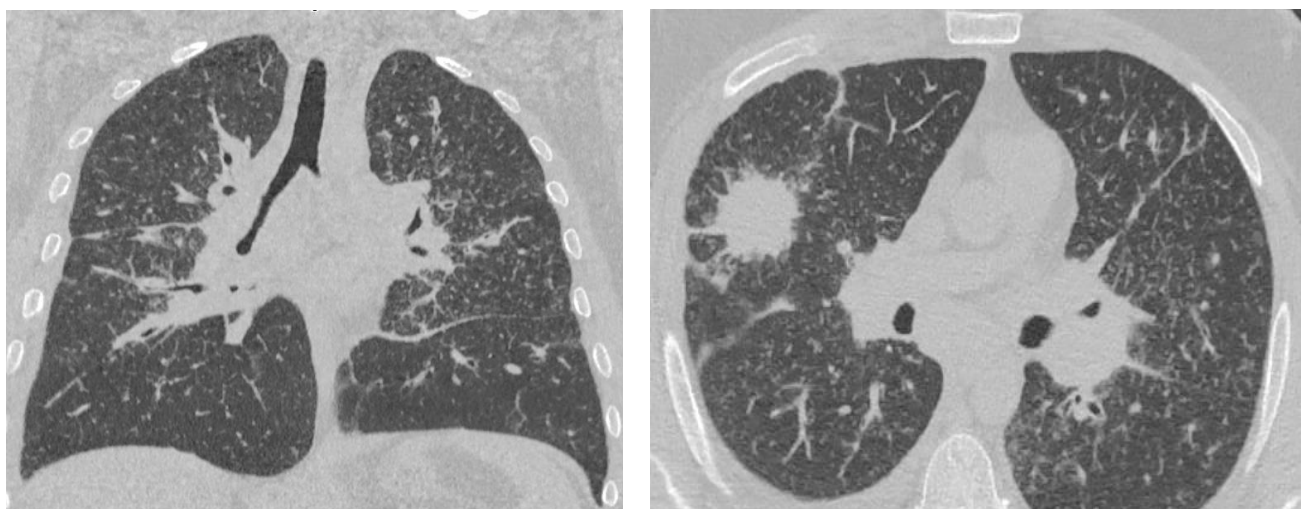


Рисунок 47 – Компьютерная томография легких пациента П. от марта 2018 года

*Утолщение междолевой плевры, множественные очаговые изменения, расположенные преимущественно в верхних и средних отделах перилимфатически, зоны консолидации диаметром до 4,6 см, медиастинальная лимфоаденопатия*

Пациент консультирован фтизиатром, туберкулез исключен. С целью уточнения диагноза рекомендована морфологическая верификация диагноза. 27.03.2018 года выполнены VATS, биопсия легкого и плевры. Протокол гистологического заключения: фрагмент легкого с гранулемами, гранулемы и интерстиций представлены эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками. *Mycobacterium tuberculosis* не обнаружены. В отдельном фрагменте

фиброзная ткань со штампованными эпителиоидно клеточными гранулемами. Некрозов нет.  
Заключение: саркоидный тип гранулематозного воспаления.

С учетом проведенного дообследования, окончательный диагноз: Саркоидоз легких, легочно-медиастинальная форма с экстрапульмональными проявлениями (спленомегалия). ДН 0 степени. Легкое нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. Рекомендован прием преднизолона 35 мг в сутки 6 недель, с последующим медленным снижением до 10 мг и приемом 9 месяцев. Промежуточная динамика оценена в декабре 2018 года (рисунок 48).

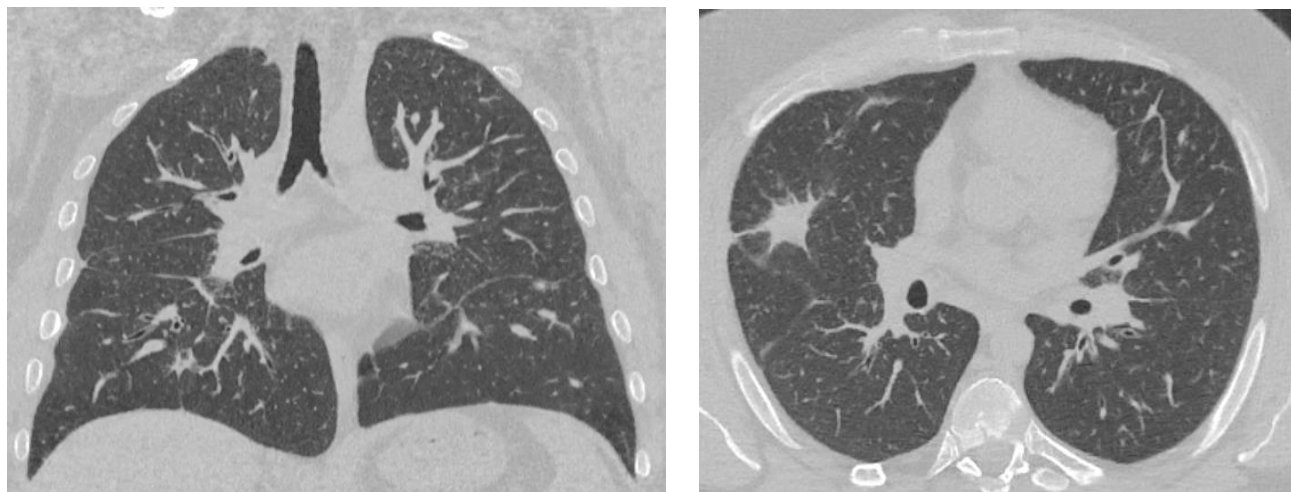


Рисунок 48 – Компьютерная томография легких пациента П. от декабря 2018 года  
*Положительная динамика в виде уменьшения размера лимфатических узлов, зон консолидации и количества очаговых изменений*

За все время наблюдения у пациента наблюдается положительная функциональная (рисунок 49) и рентгенологическая динамика (рисунок 50). Вместе с тем, в процессе лечения СГКС у пациента увеличилась масса тела на 15 кг, появились акне средней степени тяжести и артериальная гипертония 2 степени, что подчеркивает важность оценки соотношения риск/польза при назначении СГКС у больных саркоидозом.

В связи с достижением результатов лечения пациенту было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены с последующим наблюдением у пульмонолога амбулаторно, лечением у дерматолога, снижением массы тела и коррекцией артериальной гипертонии.

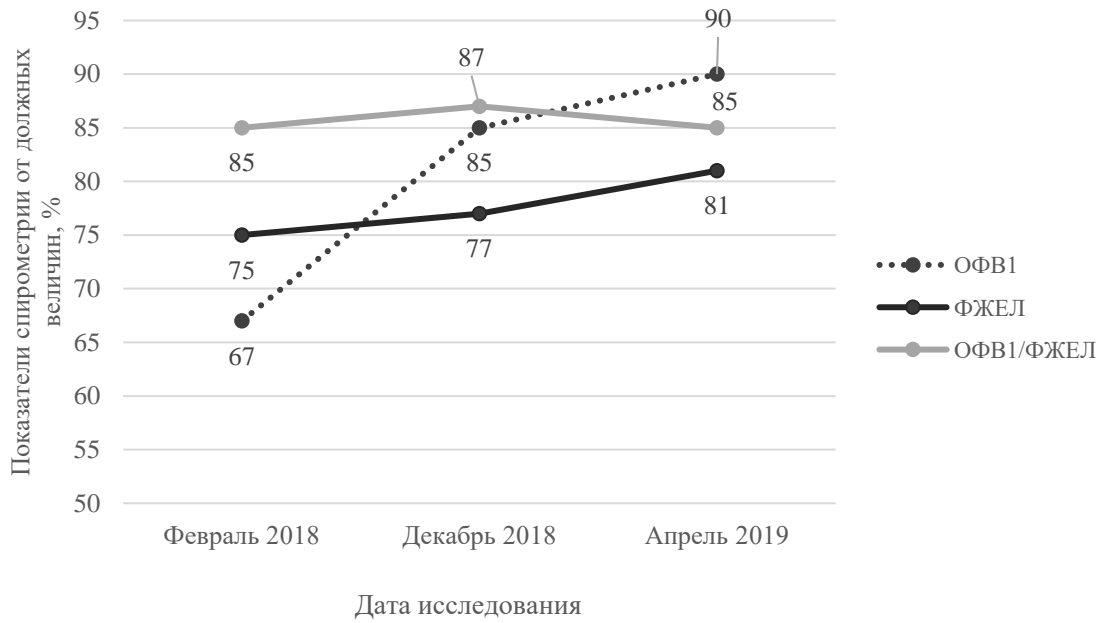


Рисунок 49 – Динамика показателей легочной функции за время наблюдения

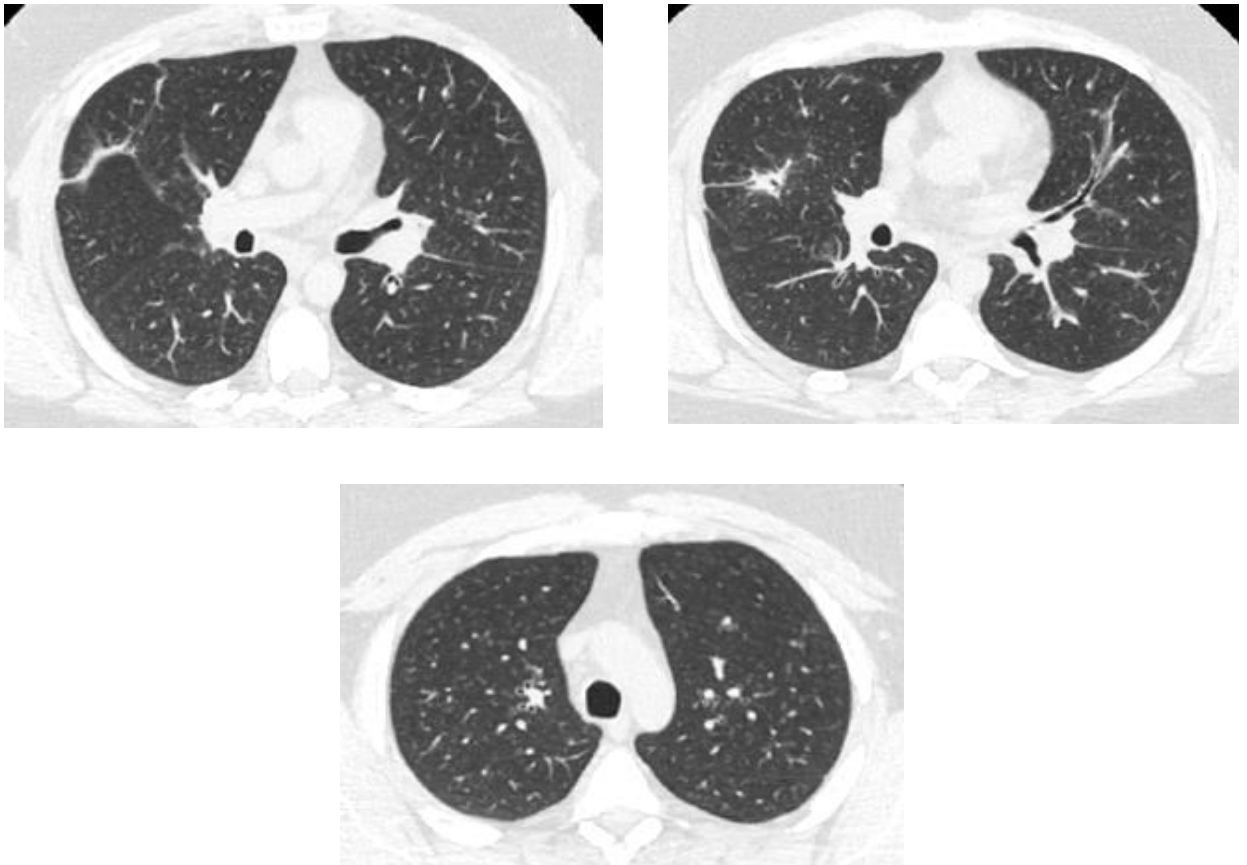


Рисунок 50 – Компьютерная томография пациента П. после окончания курса лечения  
*Медиастинальные лимфоузлы не увеличены, очаговые изменения не выявляются, поля фиброзно-тяжистого характера справа в средней доле*

#### 4.5 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика редких или других интерстициальных заболеваний легких

К IV группе отнесено 24 пациента. Более 50% пациентов сосредоточены в возрастном интервале от 50 до 69 лет. Наблюдается незначительное превалирование женщин независимо от возраста.

У 10 пациентов, среди которых преобладали женщины, диагностирована ИХЭП. При сравнении медиан возраста статистически значимых различий не отмечено – Ме возраста мужчин 69 [21;77] лет, женщин 51 [35;63] год,  $p=0,49$ .

Второе по частоте место разделили больные с ЛКГ и ЛАМ. ЛКГ диагностирован у пяти пациентов, одна из которых женщина. ЛАМ выявлен у пяти женщин. ЛАП обнаружен у трех больных из IV группы. У одной женщины выявлен легочный микролитиаз.

На основании приведенной ниже таблицы 20 можно сделать вывод, что мужчины абсолютно преобладали в группе больных ЛАП и ЛКГ, однако в группе ЛАМ отсутствовали вовсе, что соответствует литературными данными. Пациенты со всеми нозологиями были близки между собой по возрасту. Наличие и интенсивность респираторных симптомов были сопоставимы во всех нозологических подгруппах, в то время как конституциональные симптомы существенно чаще отмечались у больных ИХЭП.

При оценке анамнеза установлено, что история табакокурения встречалась только в подгруппах ЛКГ (курили 80% больных, ИТ 30 [20;40] пачка-лет) и ЛАП (курили 67% больных, ИТ 30 и 40 лет). Среди больных ИХЭП курильщики отсутствовали, что подтверждает имеющиеся литературные данные о редкости курения у пациентов с ХЭП. Наибольший удельный вес сопутствующих заболеваний отмечен среди пациентов с эозинофильными пневмониями (80%) и ЛКГ (80%). Вероятно, это можно объяснить высокой встречаемостью сопряженных по данным литературы заболеваний. Так, 50% больных ИХЭП страдали атопической БА и риносинуситом 40% пациентов с ЛКГ имели рак щитовидной железы в анамнезе. При объективном осмотре наибольшее количество отклонений наблюдалось среди пациентов с ЛКГ и ЛАП. Диагноз был подтвержден гистологически у всех больных с ЛАП и легочным альвеолярным микролитиазом (ЛМ). Интегративная оценка клинических данных представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Клиническая характеристика отдельных нозологий из группы редких ИЗЛ

Параметр \ ИЗЛ	ИХЭП	ЛКГ	ЛАМ	ЛАП	ЛМ
Количество, n	10	5	5	3	1
Доля в IV группе, %	41,7	20,8	20,8	12,5	4,2

Мужчины, n (%)	3 (30)	4 (80)	0	3 (100)	0
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	53 [35;66]	48 [42;56]	53 [38;57]	59 [42;61]	54
Симптомы					
Одышка в дебюте, n	1	2	1	3	0
Одышка в период развернутой клинической картины, n	7	5	4	3	1
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	2 [2;2]	2 [2;3]	3 [2;4]	3 [1;3]	2
Кашель, n	10	4	4	3	1
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	6 [3;7]	4,5 [3;5]	4 [3;6]	4 [3;4]	7
Мокрота, n	8	1	2	0	0
Слабость, n	8	1	4	1	0
Лихорадка, n	9	1	0	1	0
Похудание, n	0	1	0	0	0
Анамнез					
Курение, n	0	4	0	2	0
ИТ, пачка-лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	0	30 [20;40]	0	30; 40	0
Профессиональные/бытовые вредности, n	1	2	2	0	1
Наличие СЗ, n	8	4	3	1	1
Осмотр					
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n	0	2	0	1	0
Крепитация, n	1	1	0	2	0
Другое					
Гистология, n	1	2	2	3	1

ДН встречалась во всех подгруппах редких ИЗЛ с частотой 40-80%, однако у пациентов с ЛКГ была более выражена как в покое (Me 95 [85;95]%), так и после физической нагрузки (Me 85 [81;92]%). Нарушения вентиляционной функции легких чаще других встречались среди больных ЛКГ и ЛАМ, причем в подгруппе ЛКГ чаще встречались рестриктивные вентиляционные нарушения, а в подгруппе ЛАМ – обструктивные. Совокупная характеристика показателей функции внешнего дыхания представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Функциональная характеристика отдельных нозологий из группы редких ИЗЛ

Параметр \ ИЗЛ	ИХЭП n=10	ЛКГ n=5	ЛАМ n=5	ЛАП n=3	ЛМ n=1
Наличие ДН, n	4	4	4	2	0
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	97 [96;97]	95 [85;95]	96 [93;97]	92,93,96	98
Десатурация, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	97 [92;97]	85 [81;92]	92 [92;93]	86,93,96	98
Выраженность одышки по шкале Борга, баллы, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	3 [2;3]	7 [4;8]	5 [5;5]	4,6,6	3
Нарушение ФВД, n	2	3	4	1	0
ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	87,3 [77,0;96,6]	76,0 [60,0;104,0]	48,0 [39,0;89,8]	88,0 [77,7;106,0]	122,0
ФЖЕЛ, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	93,1 [83,0;99,0]	66,0 [55,9;98,6]	80,0 [53,0;109,9]	80,0 [74,2;97,0]	125,0
Индекс Генслера, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	75,5 [72,6;78,6]	84,5 [74,5;90,6]	68,6 [58,5;87,7]	87,3 [85,1;88,0]	83,2

При анализе КТВР-симптомов установлено, что «сотовое легкое» и тракционные бронхоэктазы отсутствовали у пациентов IV группы, а ретикулярные изменения встречались редко. Ведущие симптомы – очаговые изменения, «матовое стекло», консолидация. В подгруппах ЛКГ и ЛАМ полостные изменения обнаружены у 100% пациентов. Комплексная оценка КТВР-паттернов представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Рентгенологическая характеристика отдельных нозологий из группы редких ИЗЛ

Параметр \ ИЗЛ	ИХЭП n=10	ЛКГ n=5	ЛАМ n=5	ЛАП n=3	ЛМ n=1
«Сотовое легкое», n	0	0	0	0	0
Ретикулярные изменения, n	4	0	1	2	0
Тракционные бронхоэктазы, n	0	0	0	0	0
«Матовое стекло», n	5	2	1	2	0
Консолидация, n	6	0	0	2	0
Очаговые изменения, n	3	4	1	1	1
Полостные изменения, n	0	5	5	0	0
Буллезные изменения, n	0	1	0	0	0
Базальное преобладание, n	0	2	0	0	1

Кортикальное преобладание, n	2	0	0	0	0
------------------------------	---	---	---	---	---

Только в подгруппе ИХЭП 100% больных получали лечение ГКС более 1 месяца. В других подгруппах доля пациентов, находящихся под динамическим наблюдением без назначения медикаментозной терапии, варьировала от 40 до 100%. Цитостатические препараты не назначались больным IV группы. Особенности терапевтической тактики для каждой нозологии представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Терапевтическая характеристика отдельных нозологий из группы редких ИЗЛ

Параметр \ ИЗЛ	ИХЭП n=10	ЛКГ n=5	ЛАМ n=5	ЛАП n=3	ЛМ n=1
Наблюдение, n	0	2	3	2	1
Прием ГКС >1 месяца, n	10	3	1	1	0
Прием цитостатиков n	0	0	0	0	0

У больных ИХЭП требовалось значительно меньше времени для установки окончательного диагноза, а также диагноз реже всего был подтвержден гистологически, что можно объяснить яркой клинической манифестацией, доступностью анализа мокроты/индуцированной мокроты, жидкости БАЛ. Время диагностики ЛАМ варьировало в широких пределах, так как у 2 пациенток заболевание дебютировало со спонтанного пневмоторакса, что привело к экстренному обращению за медицинской помощью и быстрой морфологической верификации диагноза. Напротив, у одной больной патология длительное время протекала бессимптомно.

Несмотря на значительный процент пациентов без активного медикаментозного лечения, смертность от всех причин была невысокой. За время проведения исследования умерли 2 пациента с ЛКГ и 1 с ЛАМ (рисунок 51).

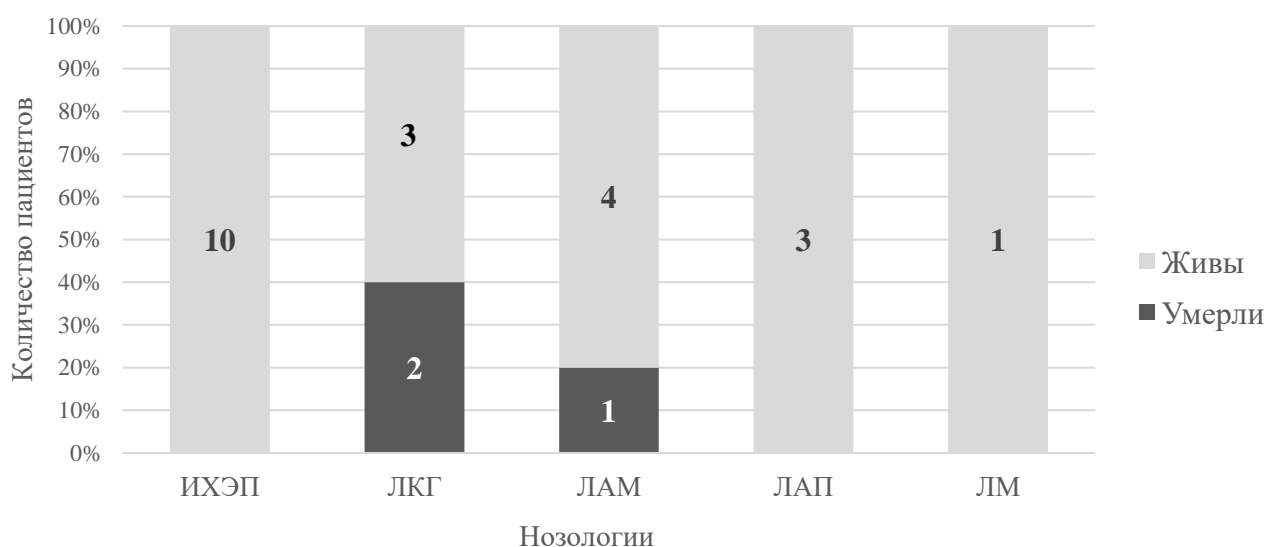


Рисунок 51 – Смертность в разных подгруппах редких ИЗЛ



В IV группе период от появления первых признаков заболевания до смерти или окончания наблюдения охватывал значительный временной интервал и более чем в 50% случаев превышал 4 года, достигая 340 месяцев у больной верифицированным ЛАМ, что свидетельствует в пользу медленно прогрессирующего течения большинства нозологий этой группы (рисунок 52). Наиболее короткий и однородный период наблюдения у больных ИХЭП (58 [42;64] месяцев), что может быть обусловлено острым дебютом заболевания и хорошим ответом на СГКС. Статистически значимых различий по времени наблюдения не выявлено ( $p=0,59$ ).

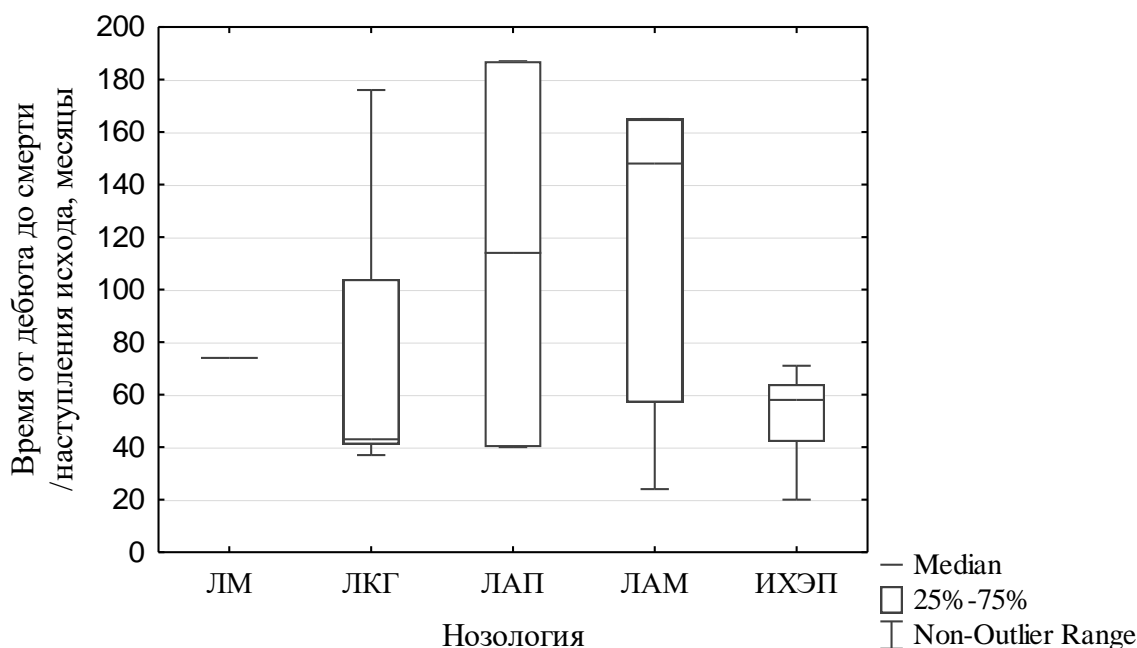


Рисунок 52 – Период времени от дебюта заболевания до смерти/окончания наблюдения в разных подгруппах

### Клиническое наблюдение пациента с редким интерстициальным заболеванием легких

Пациентка Б., 29 лет, направлена на консультацию в респираторный центр в феврале 2017 года. Предъявляет жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (mMRC 2 балла) и непродуктивный кашель (ВАШ 2 балла). Хронические заболевания, регулярный прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, профессиональные и бытовые неблагоприятные воздействия, вредные привычки, в том числе курение, отрицает. Наследственность не отягощена.

Считает себя больной с августа 2016 года, когда на фоне полного благополучия произошел двусторонний пневмоторакс. В экстренном порядке была госпитализирована в торакальное отделение.

При поступлении в легких дыхание везикулярное ослабленное. ЧДД 22 в минуту, SpO<sub>2</sub> 93% в покое. В остальном объективный статус без особенностей. Лабораторные показатели не выходят за пределы референтных значений. Результаты МСКТ грудной клетки при поступлении: поликистоз легких в сочетании с множественными периферическими очагами и субплевральным фиброзом. Левосторонний пневмоторакс. Подкожная эмфизема. Пневмомедиастинум. Проводились безуспешные попытки дренирования плевральной полости слева. В сентябре 2016 года проведена торакотомия слева, декортикация, резекция левого легкого, плевродез. Протокол гистологического заключения: в ткани легкого очагово перибронхиально и в межальвеолярных перегородках узелки из пролиферирующих гладкомышечных клеток, по поверхности часть выстланы кубическим эпителием, местами формирование сосудистоподобных щелевидных структур, выстланных аналогичным эпителием; фокусы эмфиземы с формированием булл. Проведено иммунофенотипирование: в узелках гладкомышечный актин +, виментин +, прогестерон +, эстроген +. На основании рентгенологической и морфологической картины верифицирован ЛАМ. УЗИ брюшной полости и почек, ЭхоКГ, осмотр офтальмолога патологии не выявил. Консультирована генетиком, убедительных данных за туберозный склероз не получено. В октябре 2016 года спонтанный пневмоторакс справа, выполнены торакотомия, плевродез,

После выписки из стационара сохранялись жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (mMRC 2 балла), непродуктивный кашель (ВАШ 5 баллов). Впервые показатели ФВД оценены в декабре 2016 года: ОФВ<sub>1</sub> 38,5%, ФЖЕЛ 38,0%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 88,2%, выявлены тяжелые нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу. КТВР-данные от декабря 2016 года приведены на рисунке 53.



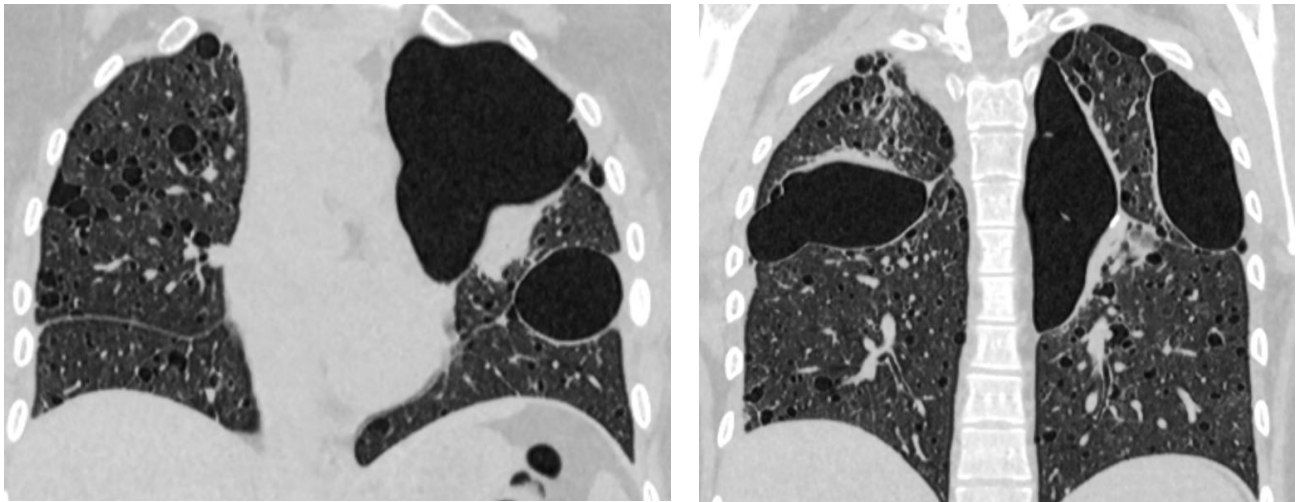


Рисунок 53 – Компьютерная томография легких пациентки Б. от декабря 2016 года  
*Множественные кисты обеих легких размерами от 2 до 170 мм. Верхняя доля левого легкого значительно компермирована за счет гигантских булл*

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение, вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, ограничение физической нагрузки. В мае 2017 года произошел спонтанный пневмоторакс, после которого была выполнена резекция легкого слева. КТВР легких после торакотомии представлена на рисунке 54.

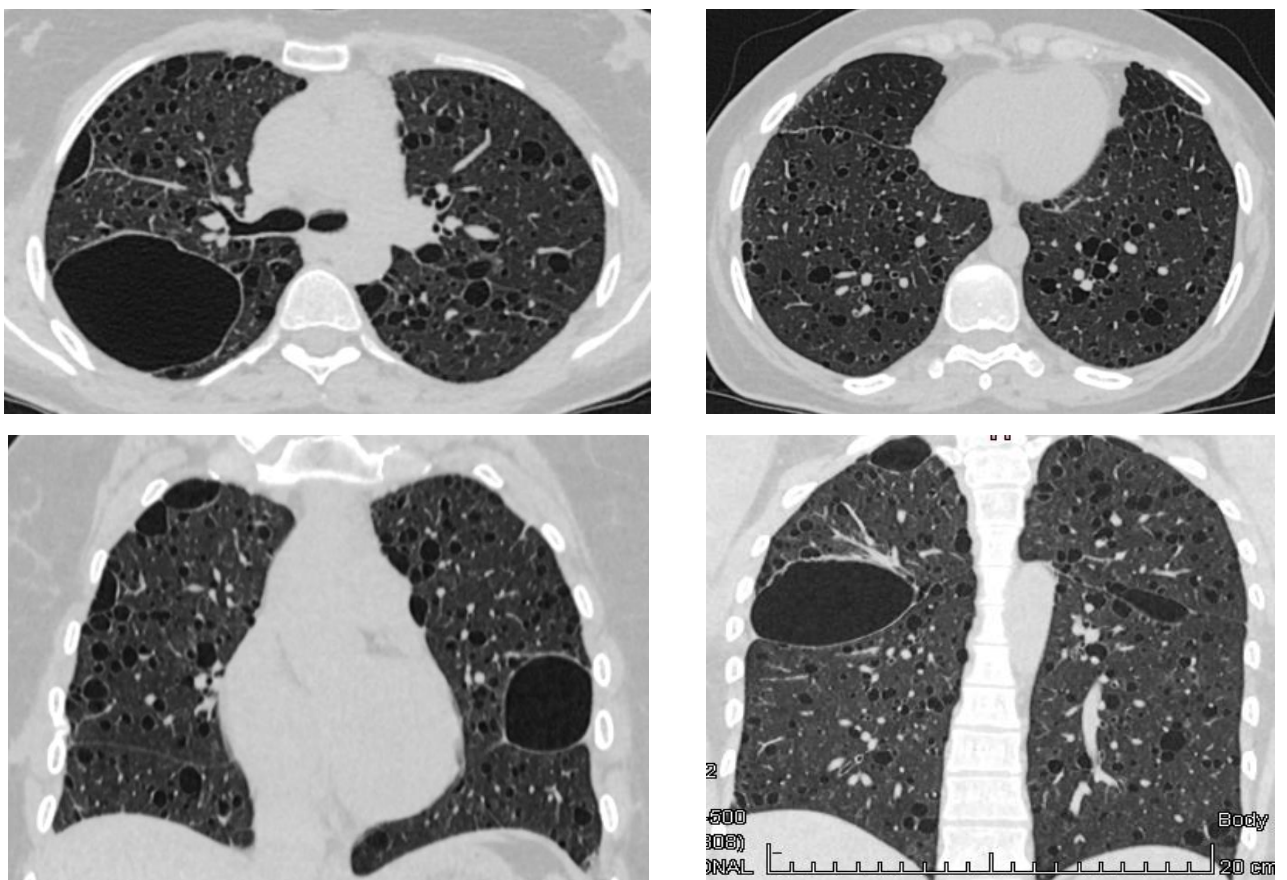


Рисунок 54 – Компьютерная томография легких пациентки С. после резекции гигантских булл  
 левого легкого

Резекция гигантских булл привела к улучшению ФВД, однако, нестойкому. Кроме того, по мере возникновения новых кист паттерн нарушений ФВД сменился на обструктивный (таблица 24), что сопровождалось усилением одышки (mMRC 3 балла), кашля, снижением толерантности к физической нагрузке и падением уровня SpO<sub>2</sub> до 88% в покое.

Таблица 24 – Динамика показателей легочной функции пациентки Б. за 4 года

	<i>Декабрь 2016</i>	<i>Сентябрь 2017</i>	<i>Январь 2019</i>	<i>Сентябрь 2019</i>	<i>Март 2020</i>
<i>ФЖЕЛ л (%)</i>	1,4 (38,0)	1,9 (50,9)	1,4 (37,0)		
<i>ОФВ<sub>1</sub> л (%)</i>	1,3 (38,5)	1,7 (50,1)	0,9 (29,0)		
<i>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ</i>	0,88	0,84	0,68		
<i>ОЕЛ л (%)</i>		3,6 (67,2)		4,3 (81,5)	5,1 (96,9)
<i>ЖЕЛ л (%)</i>		2,0 (51,6)		1,2 (30,3)	1,2 (32,0)
<i>ООЛ л (%)</i>		1,6 (104,2)		3,2 (205,9)	3,9 (253,0)

Окончательный диагноз: Лимфангиолейомиоматоз легких. Осложнения основного: ДН 2. Состояние после резекции левого легкого, двусторонней декортикации. Тяжелые нарушения ФВД по смешанному типу. К лечению добавлены бронхолитики, длительная О<sub>2</sub>-терапия. Рекомендована трансплантация легких, однако пациентка отказалась.

Данный клинический случай иллюстрирует позднюю клиническую манифестацию ЛАМ на фоне выраженных рентгенологических изменений, потребовавшую сложной работы торакального хирурга и пульмонолога, а также прогрессирование заболевания на фоне отсутствия патогенетической терапии.

Подводя итоги 4 главы, необходимо отметить, что в регистре ИЗЛ г. Иркутска преобладали женщины (59%), а 53% пациентов находились в возрастном интервале от 50 до 69 лет, но больные ИИП были статистически значимо старше пациентов из других групп. Больные саркоидозом отличались наилучшими клинико-функциональными характеристиками и прогнозом, тогда как для пациентов с ИИП, и, в меньшей степени с ИЗЛ с установленной этиологией, были свойственны наиболее выраженные симптомы и самые низкие показатели функции легких, сопровождаясь высокой смертностью за период наблюдения, достигающей 47% и 28% соответственно. Саркоидоз часто протекает бессимптомно и в абсолютном большинстве случаев характеризуется относительно сохранными параметрами легочного функционального статуса и благоприятным течением.

## ГЛАВА 5. ФИБРОЗИРУЮЩИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

### 5.1 Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких

Течение ИЗЛ может проявляться преобладанием воспаления, фиброза или их комбинацией. По данным КТВР, признаки ЛФ обнаружены у 104 пациентов, из них 62 отвечают критериям прогрессирующего течения. Распространенность фиброзирующих ИЗЛ составила 21,54 на 100 тыс. населения, а ИЗЛ с ПЛФ 12,84 на 100 тыс. населения. Распределение пациентов по группам ИЗЛ и подробная нозологическая характеристика представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Структура фиброзирующих и прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ

Вариант ИЗЛ	Всего	ИЗЛ без фиброза, n	Фиброзирующие ИЗЛ, n (%)	ПФ-ИЗЛ, n (%)
Все ИЗЛ	270	166	104 (38,5)	62 (22,6)
<b>ИЗЛ с установленной этиологией (I)</b>	<b>106</b>	<b>48</b>	<b>58 (55,8)</b>	<b>33 (31,1)</b>
ХГП	22	2	20 (90,9)	16 (72,7)
<i>ИЗЛ-СИРЗ (всего)</i>	<i>54</i>	<i>22</i>	<i>32 (59,3)</i>	<i>13 (24,1)</i>
ИЗЛ-ССД	13	0	13 (100,0)	5 (38,5)
ИЗЛ-РА	20	8	12 (60,0)	4 (20,0)
ИЗЛ-АС	4	1	3 (75,0)	3 (75,0)
ИЗЛ-СмСЗСТ	4	3	1 (25,0)	1 (25,0)
ИЗЛ-СКВ	4	3	1 (25,0)	0
ИЗЛ-БШ	4	3	1 (25,0)	0
ИЗЛ-ДПМ	2	1	1 (50,0)	0
Васкулит	3	3	0	0
ЛИИЗЛ	17	13	4 (23,5)	1 (5,9)
Другие*	13	10	3 (23,1)	3 (23,1)
<b>ИИП (II)</b>	<b>66</b>	<b>26</b>	<b>40 (60,6)</b>	<b>26 (39,4)</b>
ИЛФ	16	0	16 (100,0)	16 (100,0)
НСИП	21	7	14 (66,7)	5 (23,8)
НКИП	9	4	5 (55,6)	3 (33,3)

ИПАП	5	2	3 (60,0)	2 (40,0)
КОП	11	11	0	0
ЛИП	2	2	0	0
РБ-ИЗЛ	2	2	0	0
<b>Саркоидоз (III)</b>	<b>74</b>	<b>68</b>	<b>6 (8,1)</b>	<b>3 (4,1)</b>
<b>Другие ИЗЛ (IV)</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ИХЭП	10	10	0	0
ЛКГ	5	5	0	0
ЛАМ	5	5	0	0
ЛАП	3	3	0	0
Легочный альвеолярный микролитиаз	1	1	0	0

Примечание: \* пневмокониоз, ИЗЛ-ВИЧ, ЛИП-ОВИН, ИЗЛ-НЯК.

Существенная доля пациентов с фиброзирующим течением ИЗЛ наблюдается в группах ИЗЛ с установленной этиологией (n=58; 55,8%) и ИИП (n=40; 60,6%). В I группе наибольшую долю составляют ИЗЛ-ССД (100,0%), ХГП (90,9%), ИЗЛ-АС (75,0%) и ИЗЛ-РА (60,0%). Во II группе признаки ЛФ отмечены у 100% больных ИЛФ, 66,7% НСИП, 60,0% ИПАП и 55,6% НКИП, в то время как у пациентов с КОП, РБ-ИЗЛ и ЛИП случаи фиброзирующего течения не выявлены. Среди пациентов с саркоидозом только у 6 (8,1%) обнаружены признаки фиброзирующего течения. Для больных IV группы радиологическая характеристика легочного фиброза не применима.

В сравнении с пациентами без ЛФ, больные с фиброзирующими ИЗЛ были старше – 55 [42;65] лет и 64 [55;70] года соответственно ( $p<0,001$ ). Также отмечены гендерные различия, среди пациентов с фиброзирующими вариантами ИЗЛ мужчины встречались чаще, чем при ИЗЛ без легочного фиброза – 51,0% и 35,5%, соответственно ( $p=0,01$ ).

Вне зависимости от наличия легочного фиброза, в дебюте ИЗЛ ведущими симптомами являлись одышка и кашель, однако у пациентов с легочным фиброзом одышка встречалась статистически значимо чаще ( $p=0,01$ ), в то время как среди пациентов без легочного фиброза значительно чаще первым проявлением ИЗЛ были бессимптомные изменения по данным КТВР ( $p=0,002$ ). Перечень некоторых симптомов в дебюте ИЗЛ в зависимости от наличия легочного фиброза приведен в таблице 26.

Таблица 26 – Клиническая характеристика пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза на момент первого обращения к врачу по поводу ИЗЛ

Параметр \ Легочный фиброз	Наличие фиброза	Отсутствие фиброза	p
Количество, n	104/270	166/270	–
Мужчины, n (%)	53 (51,0)	59 (35,5)	0,01
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	64 [55;70]	55 [42;65]	<0,001
Симптомы в дебюте			
Одышка, n (%)	42 (40,4)	43 (25,9)	0,01
Кашель, n (%)	50 (48,1)	62 (37,3)	0,08
Лихорадка, n (%)	4 (3,8)	15 (9,0)	0,17
Бессимптомное течение, n (%)	4 (3,8)	27 (16,3)	0,002

По мере прогрессирования заболевания пациенты с ЛФ демонстрировали ухудшение клинических показателей – более частые и интенсивные одышку ( $p < 0,001$ ) и кашель ( $p < 0,001$ ), чаще жаловались на изжогу ( $p = 0,02$ ), снижение массы тела ( $p = 0,004$ ) и слабость ( $p = 0,004$ ). Пациенты с фиброзирующими ИЗЛ значительно чаще (47% в сравнении с 31% больных без ЛФ) и интенсивнее курили, чаще страдали СИРЗ и нуждались в более длительном периоде времени от первого проявления заболевания до установления диагноза (24 [7;48] месяца в сравнении с 6 [2;24] месяцев у больных без ЛФ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, при осмотре пациентов с фиброзом чаще обнаруживались изменения проксимальных фаланг пальцев рук по типу «часовых стекол» и/или «барабанных палочек», а также конечно-инспираторная крепитация. У больных, не имеющих признаков фиброза, морфологическое подтверждение диагноза выполнено более чем в два раза чаще ( $p < 0,001$ ). Клиническое сопоставление больных на момент развернутых клинических проявлений в зависимости от наличия у них ЛФ приведено в таблице 27.

Таблица 27 – Клинические характеристики пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза

Параметр \ Легочный фиброз	Наличие фиброза n=104	Отсутствие фиброза n=166	p
Симптомы			
Одышка, n (%)	99 (95,2)	113 (68,1)	<0,001
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	3 [2;3]	2 [1;2]	<0,001
Кашель, n (%)	97 (93,3)	121 (72,9)	<0,001

ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	5 [3;7]	3 [0;6]	<0,001
Мокрота, n (%)	63 (60,6)	65 (39,2)	<0,001
Изжога, n (%)	14 (13,5)	8 (4,8)	0,02
Слабость, n (%)	83 (79,8)	105 (63,3)	0,004
Лихорадка, n (%)	4 (3,8)	15 (9,0)	0,17
Снижение массы тела, n (%)	33 (31,7)	28 (16,9)	0,004
Анамнез			
Курение, n (%)	49 (47,1)	51 (30,7)	0,007
ИТ, пачка-лет, M ± SD	13,2±17,8	6,1±11,3	<0,001
Профессиональные/бытовые вредности, n (%)	33 (31,7)	42 (25,3)	0,25
Наличие СЗ, n (%)	66 (63,5)	94 (56,6)	0,26
СИРЗ, n (%)	34 (32,7)	28 (16,9)	0,003
Время диагноза от первого симптома, месяцы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	24 [7;8]	6 [2;24]	<0,001
Осмотр			
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	23 (22,1)	7 (4,2)	<0,001
Крепитация, n (%)	84 (80,8)	31 (18,7)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	26,7 [23,6;29,5]	27,2 [23,4;29,7]	0,78
Другое			
Гистология, n (%)	23 (22,1)	77 (46,4)	<0,001

Больные ИЗЛ с легочным фиброзом существенно чаще демонстрировали ДН ( $p<0,001$ ) и более низкий уровень сатурации кислорода как в покое, так и после физической нагрузки ( $p<0,001$ ); что соответствовало нарушению функции легких ( $p<0,001$ ), сопровождающееся статистически значимо более низкими уровнями ОФВ<sub>1</sub> ( $p<0,001$ ), ФЖЕЛ ( $p<0,001$ ) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p<0,001$ ) как в абсолютных, так и в относительных значениях (таблица 28).



Таблица 28 – Функциональные характеристики пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза

Параметр \ Легочный фиброз	Наличие фиброза n=104	Отсутствие фиброза n=166	p
Наличие ДН, n (%)	62 (59,6)	55 (33,1)	<0,001
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	95 [92;97]	97 [95;98]	<0,001
Десатурация, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	92 [86;96]	97 [93;98]	<0,001
Нарушение ФВД, n (%)	71 (68,3)	67 (40,4)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	1,9 [1,5;2,4]	2,5 [1,9;3,1]	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	73,6 [59,6;90,1]	87,0 [71,3;100,7]	<0,001
ФЖЕЛ, л, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	2,3 [1,8;3,0]	3,1 [2,4;3,9]	<0,001
ФЖЕЛ, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	68,7 [57,9;87,1]	87,2 [73,0;101,0]	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	85,0 [78,8;89,1]	81,3 [75,0;85,7]	<0,001

При анализе КТВР-симптомов показано, что классические признаки ЛФ, составляющие паттерн ОИП – «сотовое легкое», ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы, апикально-базальный градиент и субплевральное распределение значительно чаще выявлены в когорте больных с ЛФ ( $p < 0,001$  во всех случаях). Кроме того, у этих пациентов чаще обнаруживались эмфизематозные изменения ( $p < 0,001$ ), формируя сочетание ЛФ и эмфиземы. Вместе с тем, симптомы консолидации, очаговые и кистозные изменения (таблица 29) чаще встречались у пациентов без признаков ЛФ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,01$  соответственно). Среди больных с ЛФ 36 пациентов (35%) демонстрировал паттерн типичной ОИП, а 41 (39%) – вероятной ОИП.

Таблица 29 – Рентгенологическая характеристика пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза

Параметр \ Легочный фиброз	Наличие фиброза n=104	Отсутствие фиброза n=166	p
«Сотовое легкое», n (%)	57 (54,8)	0	<0,001
Ретикулярные изменения, n (%)	104 (100,0)	75 (45,2)	<0,001
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	66 (63,5)	8 (4,8)	<0,001
«Матовое стекло», n (%)	40 (38,5)	58 (34,9)	0,56
Консолидация, n (%)	13 (12,5)	51 (30,7)	<0,001
Очаговые изменения, n (%)	15 (14,4)	95 (57,2)	<0,001
Кистозные изменения, n (%)	1 (1,0)	15 (9,0)	0,01

Эмфизематозные изменения, n (%)	20 (19,2)	9 (5,4)	<0,001
Базальное преобладание, n (%)	63 (60,6)	28 (16,9)	<0,001
Кортикальное преобладание, n (%)	51 (49,0)	21 (12,6)	<0,001

При оценке терапевтической тактики отмечено, что среди когорты пациентов без ЛФ 36% больных не получали медикаментозного лечения, в то время как среди пациентов с ЛФ таких было только 20% ( $p=0,005$ ). Количество пациентов, получавших СГКС более 1 месяца, было сопоставимо в обеих группах (таблица 30), в то время как среди больных с ЛФ доля, принимающих иммунодепрессанты/цитостатики, была более чем в два раза выше ( $p<0,001$ ).

Таблица 30 – Терапевтическая характеристика пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза

Параметр \ Легочный фиброз	Наличие фиброза n=104	Отсутствие фиброза n=166	p
Наблюдательная тактика, n (%)	21 (20,2)	60 (36,1)	0,005
Прием ГКС >1 месяца, n (%)	66 (63,5)	99 (59,6)	0,53
Прием цитостатиков n (%)	30 (28,8)	19 (11,4)	<0,001

Особенности клинико-функциональных и радиологических характеристик сравниваемых групп больных сопровождалась закономерными прогностическими различиями. Так, смертность от всех причин была почти в 4 раза выше среди пациентов с фиброзирующим течением ИЗЛ и составила 45%,  $n=47$  в сравнении с пациентами без ЛФ – 12%,  $n=20$  ( $p<0,001$ ). Сопоставление кривых Каплана-Майера демонстрирует крайне неблагоприятное влияние ЛФ на показатели выживаемости пациентов ( $p<0,001$ ) (рисунок 55).

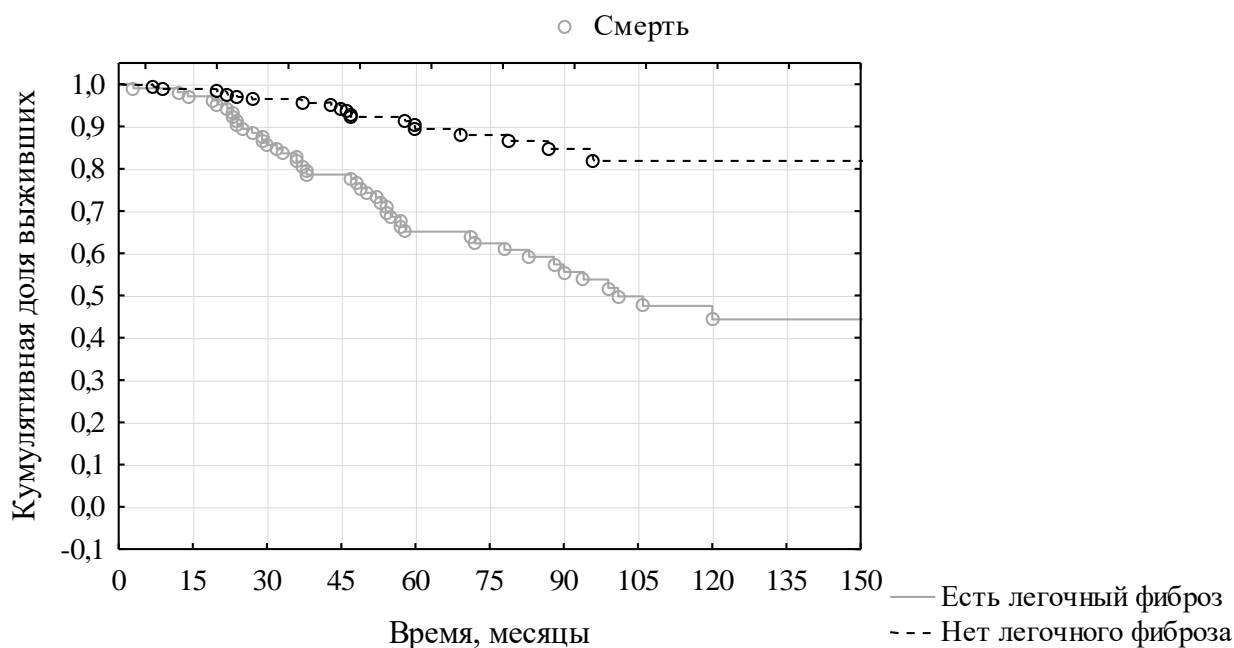


Рисунок 55 – Кумулятивная доля выживших в зависимости от наличия легочного фиброза

На основании данных иркутского регистра пациентов методом многофакторной линейной регрессии был разработан способ прогнозирования риска развития ЛФ у пациентов с ИЗЛ (приоритетная справка № 2022122685, от 22.08.2022 г.). Факторы, оказывающие влияние на риск фиброзирующего течения ИЗЛ представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Факторы, оказывающие влияние на риск фиброзирующего течения ИЗЛ

Признак	ОШ	95% ДИ	p	Обозначение в формуле
Возраст ≤ 44 годам	0,1	0,04-0,27	<0,001	X <sub>1</sub>
Возраст ≥ 65 годам	2,1	1,2-3,3	0,005	X <sub>2</sub>
Мужской пол	2,1	1,2-3,3	0,004	X <sub>3</sub>
Одышка mMRC 3 и 4 балла	4,5	2,7-7,8	<0,001	X <sub>4</sub>
Отсутствие одышки	0,13	0,05-0,29	<0,001	X <sub>5</sub>
Снижение массы тела	2,2	1,2-3,3	0,006	X <sub>6</sub>
Бессимптомное течение ИЗЛ	0,05	0,006-0,34	<0,001	X <sub>7</sub>
Курение в анамнезе	1,8	1,1-3,0	0,01	X <sub>8</sub>
Диагностика ИЗЛ <3 месяцев	0,42	0,21-0,83	0,004	X <sub>9</sub>
Диагностика ИЗЛ ≥ 12 месяцев	4,1	2,4-7,1	<0,001	X <sub>10</sub>
Наличие профессиональных и/или бытовых вредностей и/или СИРЗ	3,81	2,27-6,41	0,001	X <sub>11</sub>
«Барабанные палочки» и «часовые стекла»	6,45	2,65-15,66	<0,001	X <sub>12</sub>
Крепитация	18,3	9,8-34,2	<0,001	X <sub>13</sub>
SpO <sub>2</sub> <90% или десатурация на физическую нагрузку ≥4%	4,43	2,8-6,1	<0,001	X <sub>14</sub>
ФЖЕЛ < 80%	3,6	2,1-6,0	0,001	X <sub>15</sub>

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Разработанный нами метод позволяет оценивать риск фиброзирующего течения ИЗЛ путем расчета прогностического коэффициента F, который рассчитывается по формуле:

$$F = -0,25 - 0,3706 * X_1 + 0,0431 * X_2 + 0,0324 * X_3 + 0,1159 * X_4 - 0,3189 * X_5 + 0,0424 * X_6 - 0,2273 * X_7 + 0,0264 * X_8 - 0,0832 * X_9 + 0,0948 * X_{10} + 0,0955 * X_{11} + 0,0743 * X_{12} + 0,2943 * X_{13} + 0,0932 * X_{14} + 0,0878 * X_{15},$$

где условные обозначения приведены в таблице 31.

При значении F равном и больше «0» прогнозируют высокий риск, а при F меньше «0» – низкий риск развития ЛФ у пациента с ИЗЛ. Точность прогноза при проведении регрессионного анализа составила 90,4%. В том числе, для группы больных ИЗЛ с легочным фиброзом – 92,3% и для пациентов с ИЗЛ без легочного фиброза 89,2%.

Обобщая вышесказанное, различные ИЗЛ могут сопровождаться развитием легочного фиброза, что, независимо от начальной нозологической формы, сопровождается существенным ухудшением клинико-функционального статуса пациента, определяя неблагоприятное течение ИЗЛ и высокий риск смерти.

## 5.2 Прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких

В числе пациентов с фиброзирующими ИЗЛ 62 пациента из 104 (59,6%) отвечает критериям прогрессирующего течения, что составило 23,0% от общего количества больных в регистре. Перечень нозологий и количество больных представлены в таблице 25.

Было проведено интегративное сравнение больных ИЗЛ, демонстрирующих стабильный ЛФ (1 группа; n=42) и пациентов с ИЗЛ с прогрессирующим фиброзирующим течением (2 группа; n=62). Статистически значимых различий по полу (p=0,05) и возрасту (p=0,4) не выявлено (таблица 32).

Таблица 32 – Общая характеристика пациентов в зависимости от характера течения легочного фиброза

Параметр \ Тип ЛФ	Стабильный ЛФ (1)	ПФ-ИЗЛ (2)	p
Количество	42	62	-
Доля среди всех ИЗЛ, %	15,6	23,0	-
Мужчины, n (%)	17 (40,5)	36 (58,1)	0,05
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	63 [53;67]	64 [56;73]	0,4

При анализе симптомов установлено, что частота одышки (p=0,01) и степень ее выраженности (p=0,01) была выше среди пациентов с прогрессирующим фенотипом ИЗЛ. Встречаемость кашля была сопоставима в обеих группах (p=0,1), но во 2 группе кашель был интенсивнее (p=0,008). Жалобы на экспекторацию мокроты (p=0,4), изжогу (p=0,45), слабость (p=0,16) и лихорадку неинфекционного генеза (p=0,52) встречались с одинаковой частотой, тогда как жалобы на снижение массы тела (p=0,001) статистически значимо чаще встречаются среди

больных ПФ-ИЗЛ. Визуализация симптомов ИЗЛ в зависимости от типа ЛФ приведена на рисунке 56, а их количественная оценка в таблице 33.

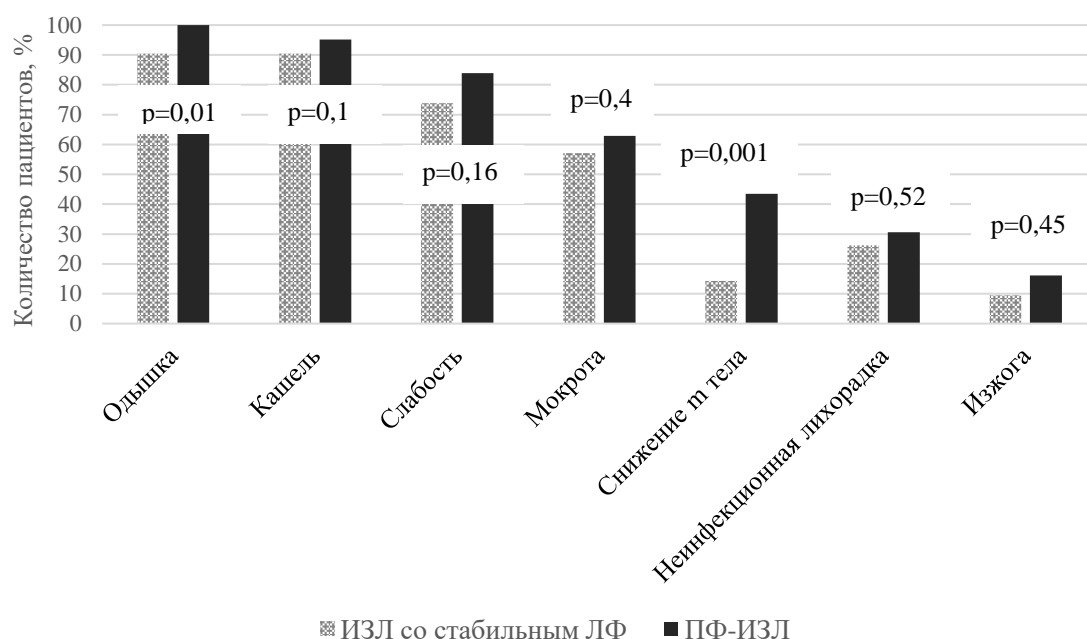


Рисунок 56 – Симптомы ИЗЛ в зависимости от характера течения легочного фиброза

Частота табакокурения была сопоставима в 1 и 2 группах – 43% и 50% соответственно, однако у больных с ЛФ интенсивность курения, как видно из таблицы, была выше ( $p=0,01$ ). Контакт с профессиональными и/или бытовыми неблагоприятными воздействиями, включающими прием потенциально провоцирующих ИЗЛ лекарственных препаратов, значительно реже имел место у пациентов при отсутствии признаков прогрессирования ЛФ ( $p=0,004$ ). Существенных различий по частоте сопутствующей патологии в зависимости от варианта течения фиброзирующего ИЗЛ не выявлено, вместе с тем, среди пациентов 1 группы СИРЗ встречались более чем в два раза чаще ( $p=0,003$ ). Период времени от возникновения первого проявления ИЗЛ до установления окончательного диагноза не различался в 1 и 2 группах и составлял 24 [4;60] месяца и 30 [12;40] месяцев соответственно.

Частота обнаружения крепитации была сопоставимой в двух группах и составляла 74% в первой и 86% во второй ( $p=0,1$ ), тогда как деформация дистальных фаланг по типу «баранных палочек» и «часовых стекол» статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с ПЛФ – 32% в сравнении с 7% ( $p=0,004$ ). ИМТ статистически значимо не различался в двух группах ( $p=0,62$ ). Клинические особенности заболеваний в двух группах представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от характера течения легочного фиброза

Тип ЛФ	Стабильный ЛФ (1) n=42	ПФ-ИЗЛ (2) n=62	p
Параметр			

Симптомы			
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	2 [2;3]	3 [2;3]	0,001
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	4 [3;6]	5 [4;7]	0,008
Анамнез			
Курение, n (%)	18 (42,8)	31 (50,0)	0,37
ИТ, пачка-лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	22 [15;35]	30 [15;40]	0,01
Профессиональные/бытовые вредности, n (%)	7 (16,7)	26 (41,9)	0,004
Наличие СЗ, n (%)	27 (64,3)	39 (62,9)	0,53
СИРЗ, n (%)	21 (50,0)	13 (21,0)	0,003
Время диагноза от первого симптома, месяцы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	24 [4;60]	30 [12;40]	0,74
Объективные данные			
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	3 (7,1)	20 (32,2)	0,004
Крепитация, n (%)	31 (73,8)	53 (85,5)	0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	27,4 [24,2;29,6]	25,7 [23,4;29,4]	0,62
Другое			
Гистология, n (%)	7 (16,7)	16 (25,9)	0,33

ДН в два раза чаще встречалась у больных ПФ-ИЗЛ – 74% в сравнении с 38% у больных со стабильным ЛФ ( $p < 0,001$ ), а уровень сатурации как в покое, так и после физической нагрузки был значительно ниже у больных быстро прогрессирующими ИЗЛ – 94 [92;96]% в покое и 88 [84;93]% после нагрузки в сравнении с 97 [93;98]% и 95 [91;98]%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Нарушения вентиляционной функции легких статистически значимо чаще встречались у больных с ПЛФ – 82% по сравнению с пациентами без прогрессирования фиброза – 48% ( $p < 0,001$ ), а также были более выраженными: ОФВ<sub>1</sub> в 1 группе составил 83 [67;98]% против 69 [56;81]% во 2 группе ( $p < 0,001$ ), ФЖЕЛ в 1 группе равнялся 87 [65;97]%, а во второй 63 [52;76]% ( $p < 0,001$ ) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p = 0,004$ ). Параметры вентиляционной функции легких представлены на рисунке 57.

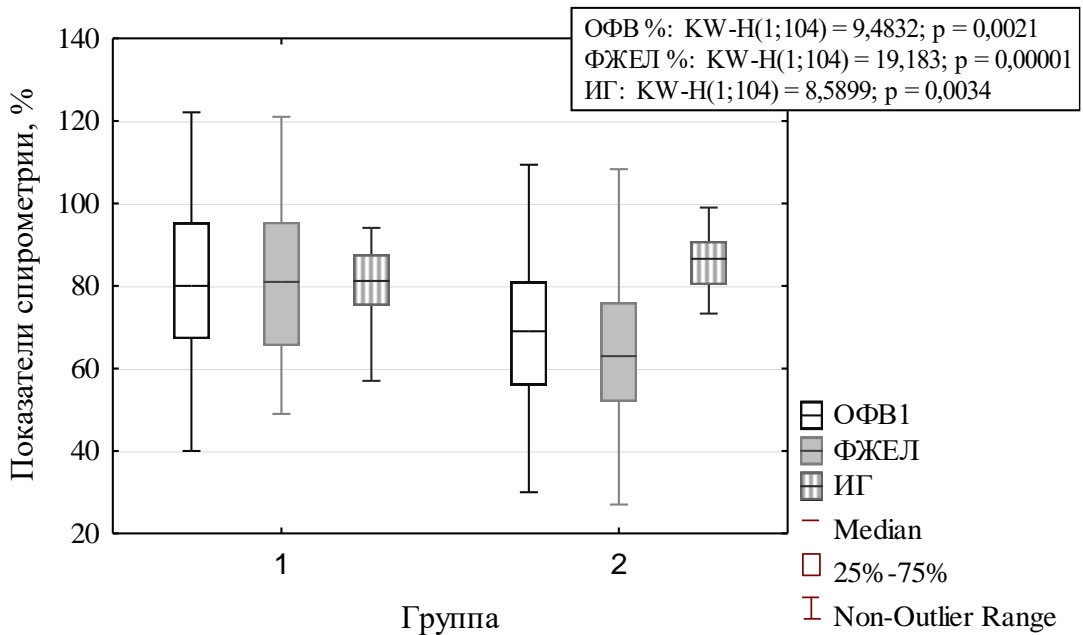


Рисунок 57 – ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ИГ, %, в зависимости от характера течения легочного фиброза

При сопоставлении рентгенологических изменений в двух группах статистически значимые различия не получены. При сравнении терапии в группах существенных различий не выявлено, как по доле пациентов без медикаментозного лечения, так и по количеству больных, получающих СГКС и цитостатические препараты.

Показатели смертности существенно различались в зависимости от характера прогрессирования легочного фиброза. Так, в группе стабильного ЛФ умерли 11 из 42 пациентов (26%), тогда как в подгруппе ПЛФ – 36 из 62 человека (58%) ( $p < 0,001$ ). Выживаемость пациентов от появления первого симптома или обнаружения рентгенологических изменений при бессимптомном течении в зависимости от типа легочного фиброза приведена на рисунке 58.

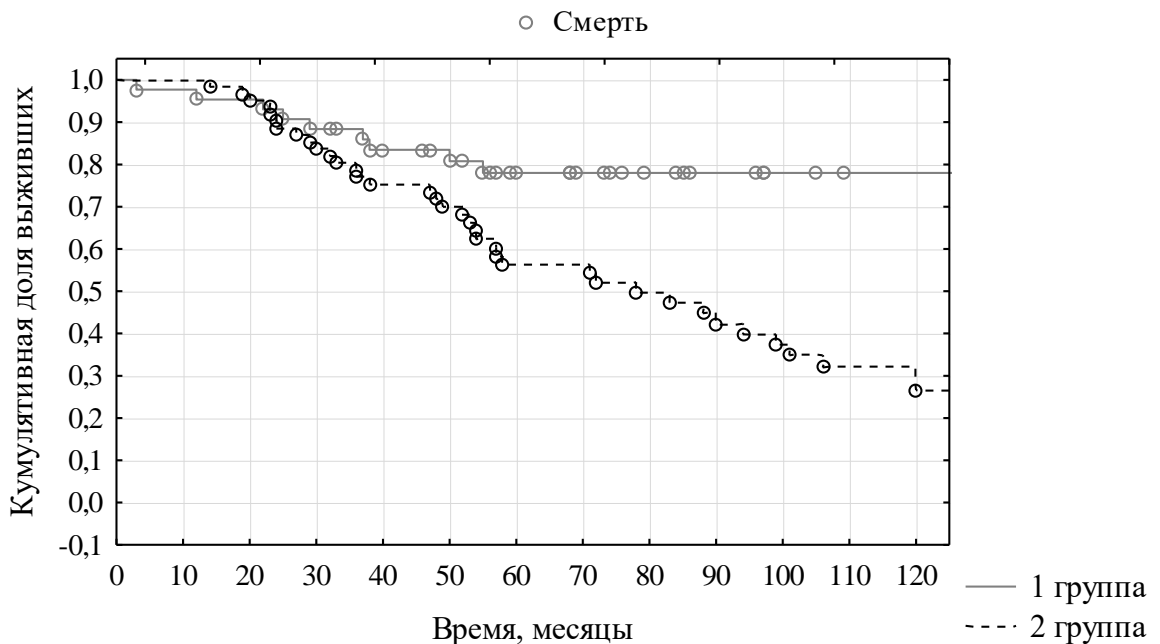


Рисунок 58 – Кумулятивная доля выживших от дебюта в зависимости от характера течения легочного фиброза

В течение первых лет наблюдения смертность в двух группах была соизмерима, однако уже после 30 месяцев от возникновения первого симптома смертность у пациентов с ПЛФ статистически значимо возрастает ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, вне зависимости от темпов прогрессирования ЛФ, пациенты имеют сопоставимые рентгенологические характеристики, однако пациенты с прогрессирующим фиброзирующим течением ИЗЛ имеют более выраженные клинические проявления, более низкий функциональный статус, высокую смертность и значительно более короткий период времени от первого проявления до смерти, что требует тщательного мониторинга пациента в отношении появления признаков ЛФ и темпов его прогрессирования для своевременной коррекции терапевтической тактики.

**Клиническое наблюдение пациента с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких**

Пациент Н., 61 год, был направлен на консультацию в респираторный центр в феврале 2019 года. Жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке и малопродуктивный кашель беспокоят с мая 2018 года. Прошел обследование в поликлинике по месту жительства, наблюдался с диагнозами ИБС, артериальная гипертония, ХОБЛ.

На момент осмотра жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (mMRC 2 балла), непродуктивный кашель (ВАШ 5 баллов), артралгии, кровохарканье (3 эпизода). Табакокурение в анамнезе (ИТ 9 пачка/лет). Врач по профессии, профессиональные и бытовые неблагоприятные воздействия отрицает. Регулярно принимает телзап, бисопролол, кардиомагнил, омепразол. При осмотре обращает на себя внимание плотный отек пальцев кистей рук, синдром Рейно. При аускультации обнаружена билатеральная конечно-инспираторная крепитация в задне-базальных отделах. SpO<sub>2</sub> в покое 98%, при подъеме по лестнице десатурация до 88%.

Рутинные лабораторные данные в пределах референтных значений, за исключением повышения СРБ до 27,7 мг/л. РФ не повышен. Данные спирометрического исследования: ФЖЕЛ 77% (2,73л), ОФВ<sub>1</sub> 68%, ИГ 0,8. Данные бодиплетизмографии: ОЕЛ 61,8%, ЖЕЛ 72,4%, ООЛ 48,0%. Результаты КТВР грудной клетки (05.02.2019г., выполнена впервые): в субплевральных отделах верхних и нижних долей обоих легких, средней доли правого легкого определяется неравномерное снижение воздушности легочной паренхимы по типу «матового стекла»,



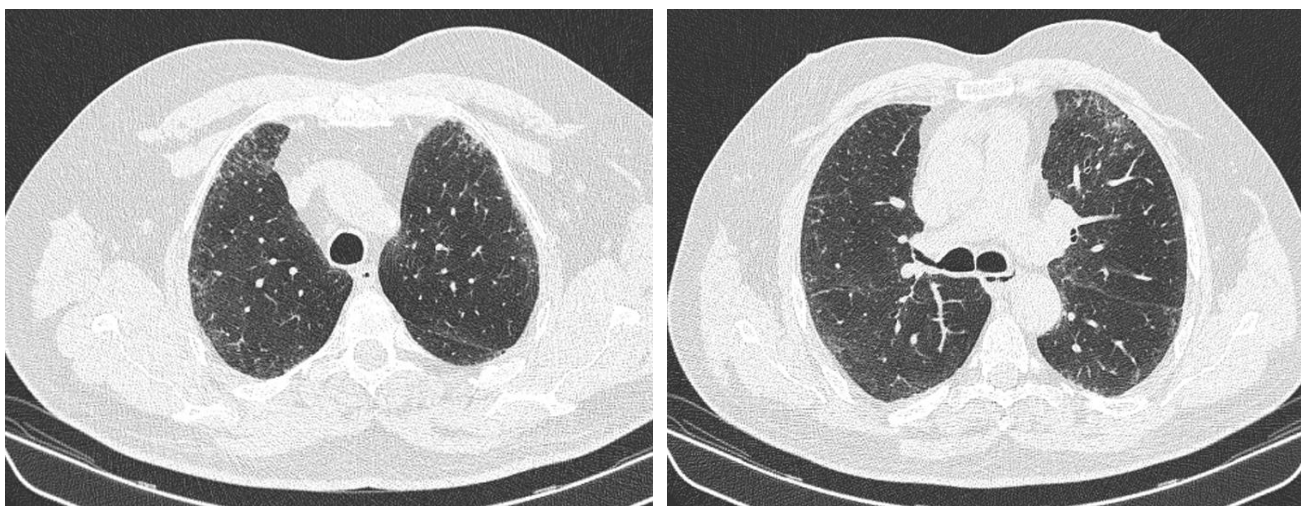
неравномерное утолщение междольковых и внутридольковых перегородок. Изменения имеют апикально-каудальный градиент. Заключение: КТВР признаки формирующегося легочного фиброза.

На основании вышеперечисленного выставлен предварительный диагноз: Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями, системная склеродермия? С целью уточнения диагноза прошел обследование у ревматолога, что позволило установить окончательный диагноз: Системная склеродермия, подострое течение, 2 стадия: с-м Рейно, склеродактилия, плотный отек кистей, гипотония пищевода, интерстициальная пневмония. Выраженные рестриктивные нарушения ФВД. ДН 2. Назначено лечение с марта 2019 года: преднизолон 10 мг/сутки, пульс-терапия циклофосфамидом 800 мг и метилпреднизолоном 250 мг № 8. На фоне проводимого лечения респираторные симптомы нарастали. Динамика показателей функции внешнего дыхания приведена в таблице 34.

Таблица 34 – Динамика показателей легочной функции пациента Н.

Параметры	18.05.2018	08.02.2019	20.11.2019
ФЖЕЛ, % (л)	77 (2,73)	67 (2,37)	57 (2,00)
ОФВ <sub>1</sub> , %	68	69	66
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	80,4	83,0	85,5

По данным КТВР грудной клетки также отрицательная динамика – зоны «матового стекла» не определяются, увеличилось количество ретикулярных изменений, появились тракционные бронхоэктазы (рисунок 59).



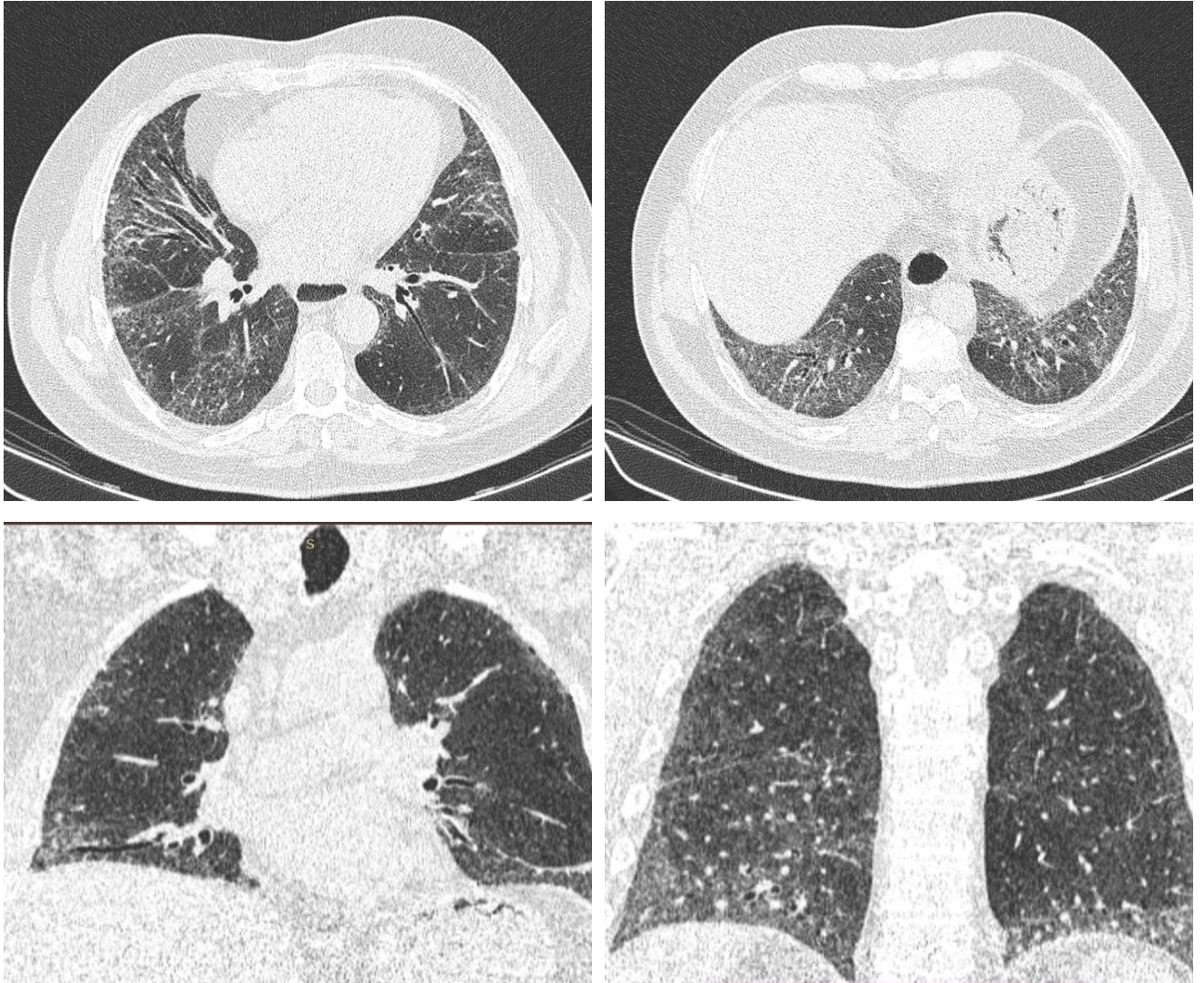


Рисунок 59 – Компьютерная томография легких пациента Н. от 19.11.2019 года  
*Ретикулярные изменения, более выраженные субплеврально. Тракционные бронхоэктазы. Апикально-каудальный градиент. Гипотония пищевода.*

Констатировано прогрессирующее фиброзирующее течение, к лечению добавлен нинтеданиб 300 мг/сутки. На фоне проводимой терапии состояние пациента удовлетворительное, показатели ФВД стабильны.

Описанный клинический случай демонстрирует прогрессирующий легочный фиброз на фоне стандартной терапии ССД. Вместе с тем, анализируя представленный клинический случай, необходимо отметить, что отсутствие характерных для ИЗЛ респираторных симптомов вкупе с недостаточной настороженностью со стороны участковых терапевтов нередко в практической деятельности приводит к ошибочной интерпретации клинических проявлений. В рассматриваемом случае проявления заболевания расценены как ХОБЛ, хотя у больного отсутствовали обструктивные вентиляционные нарушения. Кроме того, описанный случай подчеркивает важность скрупулезного физикального осмотра, который нередко позволяет

обнаружить экстрапульмональные проявления заболевания и задать вектор диагностическому поиску.

### 5.3 Сравнение идиопатического легочного фиброза и других прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

Было проведено сравнение ИЛФ как эталонного ПФ-ИЗЛ с другими ИЗЛ, демонстрирующими прогрессирующее фиброзирующее течение (ХГП, ИЗЛ-СИРЗ и иными ИИП). Пневмокониозы и фиброзирующий саркоидоз были исключены из анализа в связи с их малочисленностью.

Пациенты из групп других ИИП и особенно ИЛФ были статистически значимо старше больных ХГП и СИРЗ – 67 [60;74] лет и 74 [68;78] лет соответственно против 53 [43;62] лет и 57 [53;63] лет соответственно (ИЛФ-ХГП  $p < 0,001$ , ИЛФ-СИРЗ  $p < 0,001$ , ИЛФ-ИИП  $p = 0,07$ , ХГП-СИРЗ  $p = 0,28$ , ХГП-ИИП  $p = 0,006$ , СИРЗ-ИИП  $p = 0,01$ ). Мужчины преобладали во всех группах, кроме ИИП.

При первом обращении к врачу по поводу респираторных жалоб 100,0% пациентов с ИЛФ и другими ИИП предъявляли жалобы на кашель, тогда как у пациентов с ХГП на кашель жаловались 75,0%, а с ИЗЛ-СИРЗ – 61,5% (ИЛФ-ХГП  $p = 0,05$ , ИЛФ-СИРЗ  $p = 0,01$ , ИЛФ-ИИП –, ХГП-СИРЗ  $p = 0,51$ , ХГП-ИИП  $p = 0,05$ , СИРЗ-ИИП  $p = 0,01$ ). Интенсивность кашля статистически значимо не различалась в разных группах ( $p = 0,14$ ). По другим жалобам и данным объективного осмотра также не обнаружено существенных различий. Клинические данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Клиническая характеристика различных ПФ-ИЗЛ в дебюте заболевания

Параметр \ Нозология	ИЛФ	ХГП	ИЗЛ-СИРЗ	Другие ИИП	p
Количество, n	16	16	13	10	–
Доля среди ПФ-ИЗЛ, %	25,8	25,8	21,0	16,1	–
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	74 [68;78]	53 [43;62]	57 [53;63]	67 [60;74]	<0,001
Мужчины, n (%)	11 (68,7)	11 (68,7)	8 (61,5)	3 (30,0)	0,14
Клиническая картина					
Кашель, n (%)	16 (100,0)	12 (75,0)	8 (61,5)	10 (100,0)	0,03
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	4 [3;5]	3 [1;4]	2 [0;4]	3 [3;5]	0,14

Одышка, n (%)	12 (75,0)	15 (93,8)	11 (84,6)	8 (80,0)	0,53
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [0;2]	0,8
Снижение массы тела, n (%)	13 (81,2)	11 (68,7)	7 (53,8)	7 (70,0)	0,3
Крепитация, n (%)	16 (100,0)	16 (100,0)	11 (84,6)	8 (80,0)	0,1
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	10 (62,5)	9 (56,2)	3 (23,1)	3 (30,0)	0,05

При первом визите к врачу по поводу респираторных проблем частота ДН варьировала от 7,7% (ИЗЛ-СИРЗ) до 37,5% (ИЛФ), уровень SpO<sub>2</sub> был несколько ниже у больных ИЛФ. Показатели ФЖЕЛ существенно не различались (таблица 36).

Таблица 36 – Функциональная характеристика различных ПФ-ИЗЛ в дебюте заболевания

Параметр \ Нозология	ИЛФ n=16	ХГП n=16	ИЗЛ-СИРЗ n=13	Другие ИИП n=10	p
Наличие ДН, n (%)	6 (37,5)	2 (12,5)	1 (7,7)	2 (20,0)	0,18
SpO <sub>2</sub> в покое, %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	95 [93;97]	97 [96;98]	97 [97;98]	96 [95;98]	0,02
ФЖЕЛ, %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	79,5 [72,5;86,0]	74,5 [65,1;82,0]	83,0 [69,0;90,0]	92,1 [81,0;112,0]	0,06

В дебюте заболевания рентгенологический симптом «сотовое легкое» не выявлен у пациентов с ИИП, а в остальных группах его встречаемость варьировала от 15% до 31% (p=0,25). Тракционные бронхоэктазы чаще визуализировались в группе ИЛФ (63%) и реже среди других ИИП (20%), однако статистически значимые различия не получены (p=0,09). Распространенность ретикулярных изменений была статистически значимо ниже в подгруппе ХГП (56%) в сравнении с ИЛФ (100%) и СИРЗ (100%) (ИЛФ-ХГП p=0,006, ИЛФ-СИРЗ –, ИЛФ-ИИП p=0,1, ХГП-СИРЗ p=0,006, ХГП-ИИП p=0,31, СИРЗ-ИИП p=0,1). Консолидация (ИЛФ-ХГП p=0,14, ИЛФ-ИИП p=0,004, ХГП-СИРЗ p=0,14, ХГП-ИИП p=0,05, СИРЗ-ИИП p=0,004) и «матовое стекло» (ИЛФ-ХГП p=0,004, ИЛФ-СИРЗ p=0,23, ИЛФ-ИИП p=0,001, ХГП-СИРЗ p=0,005, ХГП-ИИП p=0,54, СИРЗ-ИИП p=0,004) существенно чаще обнаруживались в дебюте ИИП. Рентгенологические особенности представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Рентгенологическая характеристика различных ПФ-ИЗЛ в дебюте заболевания

Параметр \ Нозология	ИЛФ n=16	ХГП n=16	ИЗЛ-СИРЗ n=13	Другие ИИП n=10	p
----------------------	-------------	-------------	------------------	--------------------	---

«Сотовое легкое», n (%)	3 (18,8)	5 (31,2)	2 (15,4)	0	0,25
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	10 (62,5)	7 (43,7)	6 (46,1)	2 (20,0)	0,09
Ретикулярные изменения, n (%)	16 (100,0)	9 (56,2)	13 (100,0)	8 (80,0)	0,01
Консолидация, n (%)	0	2 (12,5)	0	5 (50,0)	<0,001
«Матовое стекло», n (%)	2 (12,5)	11 (68,7)	4 (30,8)	7 (70,0)	0,003
Очаговые изменения, n (%)	0 (0)	6 (37,5)	1 (7,7)	2 (20,0)	0,2

В период развернутых клинических проявлений прогрессирующего фиброзирующего течения ИЗЛ, кашель и одышка отмечены у всех пациентов. Прослеживается тенденция к большей выраженности этих симптомов среди больных ИЛФ, однако статистически значимых различий не получено ( $p=0,09$  для ВАШ и  $p=0,07$  для mMRC). Снижение массы тела было распространено во всех подгруппах, составляя от 54% в подгруппе СИРЗ до 81% в подгруппе ИЛФ ( $p=0,3$ ). Конечно-инспираторная крепитация обнаружена во всех группах, достигая 100% у больных ИЛФ и ХГП ( $p=0,1$ ). Изменения концевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» наблюдалось по всех группах с преобладанием у пациентов с ИЛФ (63%) и ХГП (56%) ( $p=0,05$ ). Диагноз верифицирован гистологически в 6 случаях ХГП (38%), по 1 случаю СИРЗ (8%) и ИИП (10%), а в подгруппе ИЛФ диагностика осуществлялась на основании клиничко-рентгенологических данных (ИЛФ-ХГП  $p=0,009$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,57$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,38$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,09$ , ХГП-ИИП  $p=0,17$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,69$ ).

Неблагоприятным воздействиям подвергалось 100% пациентов с ХГП, в среди других групп этот показатель был существенно ниже и составлял 8-20% (ИЛФ-ХГП  $p < 0,001$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,38$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,66$ , ХГП-СИРЗ  $p < 0,001$ , ХГП-ИИП  $p < 0,001$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,40$ ). Сопутствующие заболевания статистически значимо чаще встречались в группах больных ИЛФ и другими ИИП (ИЛФ-ХГП  $p=0,027$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,008$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,81$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,77$ , ХГП-ИИП  $p=0,009$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,002$ ). Клиническая характеристика пациентов с различными ПФ-ИЗЛ в период развернутых клинических проявлений представлена в таблице 38.

Таблица 38 – Клиническая характеристика различных ПФ-ИЗЛ в период прогрессирующего фиброзирующего течения

Параметр \ Нозология	ИЛФ n=16	ХГП n=16	ИЗЛ-СИРЗ n=13	Другие ИИП n=10	p
Кашель, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
ВАШ, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	8 [7;9]	6 [4;8]	6 [4;7]	5 [4;8]	0,09

Одышка, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
mMRC, баллы, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	4 [3;4]	3 [3;4]	3 [3;3]	3 [3;4]	0,07
Снижение массы тела, n (%)	13 (81,2)	11 (68,7)	7 (53,8)	7 (70,0)	0,3
Крепитация, n (%)	16 (100,0)	16 (100,0)	11 (84,6)	8 (80,0)	0,1
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	10 (62,5)	9 (56,2)	3 (23,1)	3 (30,0)	0,05
Время от дебюта до диагноза, мес, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	18 [9;33]	17 [12;36]	36 [10;84]	33 [21;48]	0,36
Курение, n (%)	8 (50)	9 (56)	7 (54)	3 (30)	0,53
Неблагоприятные воздействия, n (%)	3 (19)	16 (100)	1 (8)	2 (20)	<0,001
Сопутствующие заболевания, n (%)	14 (88)	8 (50)	5 (39)	10 (100)	0,001
Гистология, n (%)	0 (0)	6 (37,5)	1 (7,7)	1 (10,0)	0,04

Дыхательная недостаточность отмечена у 100% больных ИЛФ, ХГП и ИИП, тогда как у пациентов с СИРЗ частота ДН составила 69% (ИЛФ-СИРЗ  $p=0,03$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,03$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,03$ ). Следует отметить, у больных ИЗЛ-СИРЗ выраженность ДН была наименьшей как в покое (ИЛФ-ХГП  $p=0,25$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,003$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,49$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,05$ , ХГП-ИИП  $p=0,75$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,03$ ), так и после физической нагрузки (ИЛФ-ХГП  $p=0,78$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,01$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,1$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,01$ , ХГП-ИИП  $p=0,21$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,19$ ), а интенсивность одышки после ФН – наименьшей (ИЛФ-ХГП  $p=0,89$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,02$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,06$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,04$ , ХГП-ИИП  $p=0,09$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,39$ ). Кроме того, не найдено различий между подгруппами по уровню ФЖЕЛ, а также по объему снижения ФЖЕЛ в сравнении с данными спирометрии при первом обращении к врачу с респираторными жалобами ( $\Delta$  ФЖЕЛ=0,63-0,86 литров,  $p=0,92$ ). Более подробное описание функционального статуса больных приведено в таблице 39.

Таблица 39 – Функциональная характеристика различных ПФ-ИЗЛ в период прогрессирующего фиброзирующего течения

Параметр \ Нозология	ИЛФ n=16	ХГП n=16	ИЗЛ-СИРЗ n=13	Другие ИИП n=10	p
Наличие ДН, n (%)	16 (100,0)	16 (100,0)	9 (69,2)	10 (100,0)	0,003
SpO <sub>2</sub> , %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	92 [90;94]	95 [89;96]	97 [92;98]	92 [90;96]	0,02

Десатурация, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	87 [82;89]	86 [73;94]	96 [88;97]	89 [88;92]	0,03
Выраженность одышки по Боргу, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	7 [6;8]	7 [6;9]	5 [4;7]	6 [5;7]	0,03
ФЖЕЛ, %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	55,3 [50,5;61,2]	54,0 [34,5;60,3]	67,0 [44,9;71,8]	62,0 [53,0;65,0]	0,12
Δ ФЖЕЛ, л, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	0,81 [0,31;1,31]	0,86 [0,64;1,08]	0,63 [0,46;1,07]	0,72 [0,50;1,06]	0,92

При анализе КТВР-симптомов, «сотовое легкое» существенно реже выявлено у больных СИРЗ (46%) в сравнении с больными ИЛФ (81%), ХГП (81%) и ИИП (70%), однако полученные различия были статистически незначимы ( $p=0,09$ ). Тракционные бронхоэктазы реже обнаруживались у больных ХГП (ИЛФ-ХГП  $p<0,001$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,51$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,86$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,1$ , ХГП-ИИП  $p=0,08$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,82$ ). Ретикулярные изменения той или иной степени выраженности были отмечены у 100% больных ИЗЛ-ПФФ. Консолидация и «матовое стекло» чаще встречались в подгруппе ИИП – 20% ( $p=0,04$ ) и 40% ( $p=0,19$ ) соответственно. Очаговые изменения обнаружены только у 3 пациентов с ХГП.

По данным КТВР прослеживается тенденция ( $p=0,06$ ) к более частому базальному преобладанию интерстициальных изменений у больных ИЛФ, что является характерным признаком лежащей в основе ОИП. Одновременно с этим, превалирование изменений субплеврально чаще имело место у пациентов с ИЛФ и ХГП (ИЛФ-ХГП  $p=0,7$ , ИЛФ-СИРЗ  $p=0,11$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,004$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,61$ , ХГП-ИИП  $p=0,005$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,08$ ). Рентгенологические особенности разных ПФ-ИЗЛ представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Рентгенологическая характеристика различных ПФ-ИЗЛ в период констатации прогрессирующего фиброзирующего течения

Параметр \ Нозология	ИЛФ n=16	ХГП n=16	ИЗЛ- СИРЗ n=13	Другие ИИП n=10	p
«Сотовое легкое», n (%)	13 (81,2)	13 (81,2)	6 (46,1)	7 (70,0)	0,11
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	16 (100,0)	8 (50,0)	11 (84,6)	9 (90,0)	<0,001
Ретикулярные изменения, n (%)	16 (100,0)	16 (100,0)	13 (100,0)	10 (100,0)	–
Консолидация, n (%)	0	0	1 (7,7)	2 (20,0)	0,02
«Матовое стекло», n (%)	1 (6,2)	6 (37,5)	5 (38,5)	4 (40,0)	0,19
Очаговые изменения, n (%)	0	3 (18,7)	0	0	0,05
Базальное преобладание, n (%)	13 (81,2)	8 (50,0)	8 (61,5)	3 (30,0)	0,06

Кортикальное преобладание, n (%)	12 (75,0)	10 (62,5)	6 (46,2)	1 (10,0)	0,01
----------------------------------	-----------	-----------	----------	----------	------

При сравнении временного отрезка от появления первого симптома или выявления рентгенологических изменений до установления диагноза ИЗЛ различий не обнаружено ( $p=0,2$ ), однако можно отметить, что у больных ИЛФ этот период был минимальным (16 [6;24] месяцев), а у пациентов с ИЗЛ-СИРЗ максимальным 31 [9;84] месяцев.

Смертность от всех причин в различных группах ПФ-ИЗЛ варьировала в широких пределах. Так, в группах ХГП и СИРЗ за период наблюдения умерло 37% и 38% больных соответственно, в группе ИИП – 70%, а среди больных ИЛФ этот показатель достиг 100% (ИЛФ-ХГП  $p<0,001$ , ИЛФ-СИРЗ  $p<0,001$ , ИЛФ-ИИП  $p=0,03$ , ХГП-СИРЗ  $p=0,91$ , ХГП-ИИП  $p=0,48$ , СИРЗ-ИИП  $p=0,50$ ). Кривая Каплана-Майера на рисунке 60, демонстрирующая кумулятивную долю выживших при различных ПФ-ИЗЛ на разные периоды времени ( $p<0,001$ ), демонстрирует, что самый короткий временной интервал от дебюта до смерти зафиксирован у пациентов с ИЛФ (35 [24;49] месяцев) по сравнению с ХГП (55 [23;90] месяцев,  $p=0,19$ ), ИЗЛ-СИРЗ (54 [27;57] месяцев,  $p=0,15$ ) и другими ИИП (83 [36;99] месяца,  $p=0,003$ ).

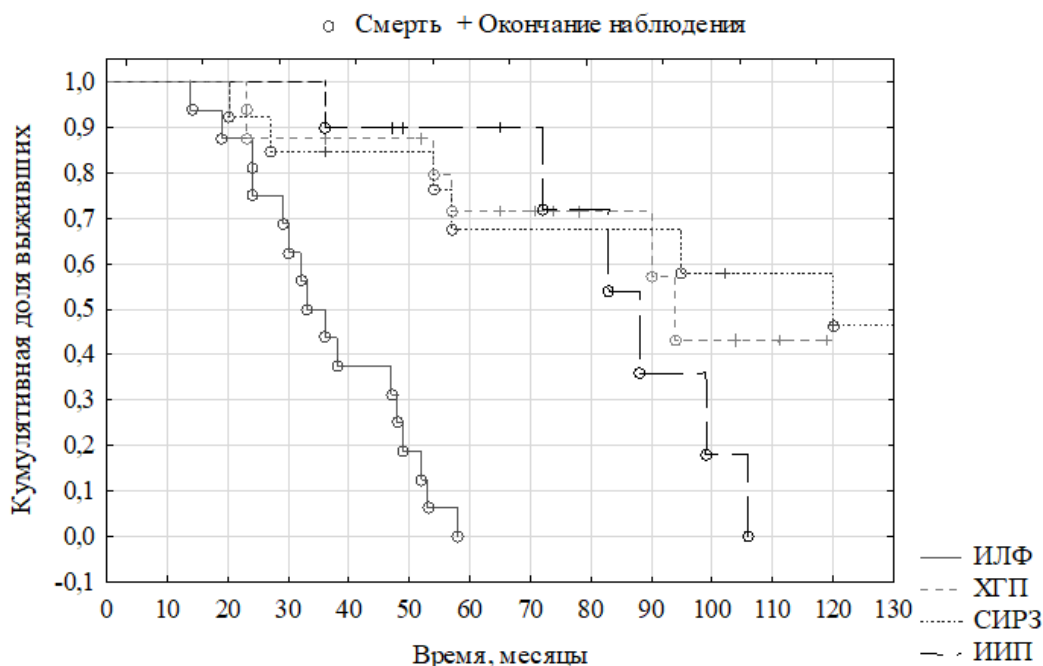


Рисунок 60 – Кумулятивная доля выживших при различных ПФ-ИЗЛ в зависимости от времени

Обобщая вышесказанное, все рассматриваемые нозологии характеризуются выраженной симптоматикой уже в дебюте заболевания, а по мере прогрессирования ЛФ частота и выраженность клинических проявлений достигала максимальных значений. При первом обращении к врачу по поводу респираторных симптомов пациенты с ИЛФ отличались большей частотой ДН и более низким уровнем  $SpO_2$ . В период развернутых клинических проявлений частота ДН достигала 100% во всех группах, за исключением ИЗЛ-СИРЗ (69%). Кроме того,



больные ИЗЛ-СИРЗ демонстрировали лучшие показатели  $SpO_2$  в покое и после физической нагрузки (рисунок 61).

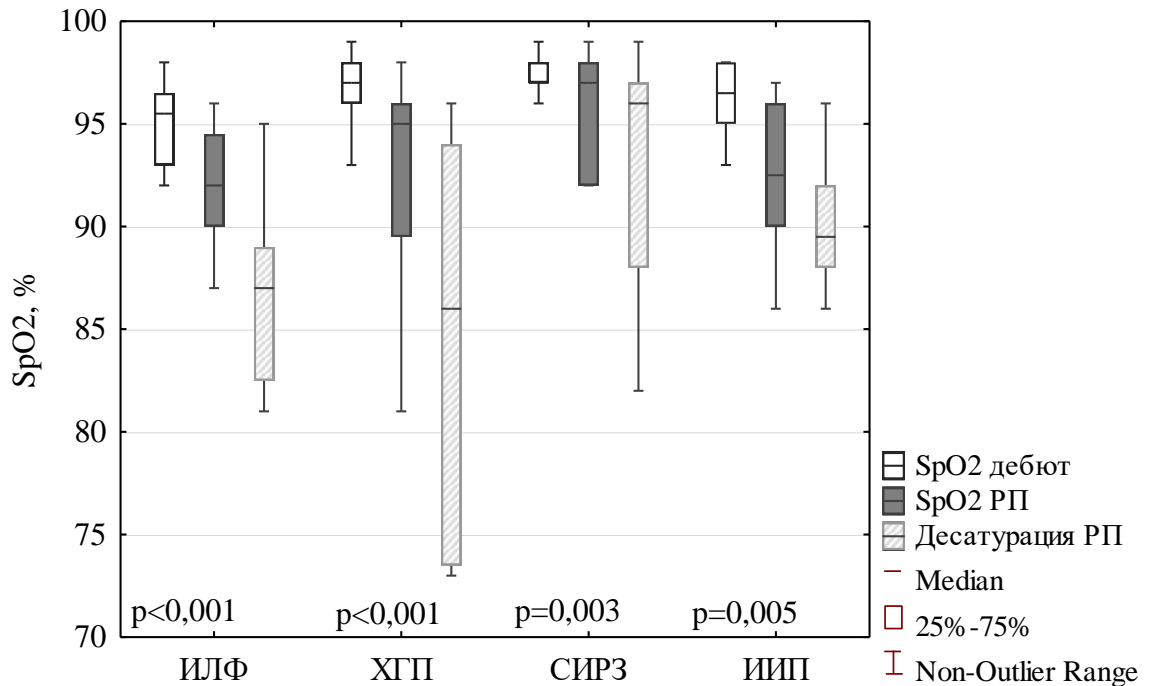


Рисунок 61 – Сравнение уровня  $SpO_2$  в разных группах ПФ-ИЗЛ в дебюте и в период развернутых проявлений заболевания

Примечание: РП – период развернутых клинических проявлений

При оценке ФЖЕЛ произошло существенное снижение этого показателя во всех подгруппах ПФ-ИЗЛ, однако объем снижения ФЖЕЛ был сопоставим во всех группах ( $p=0,92$ ), что отображено на рисунке 62.

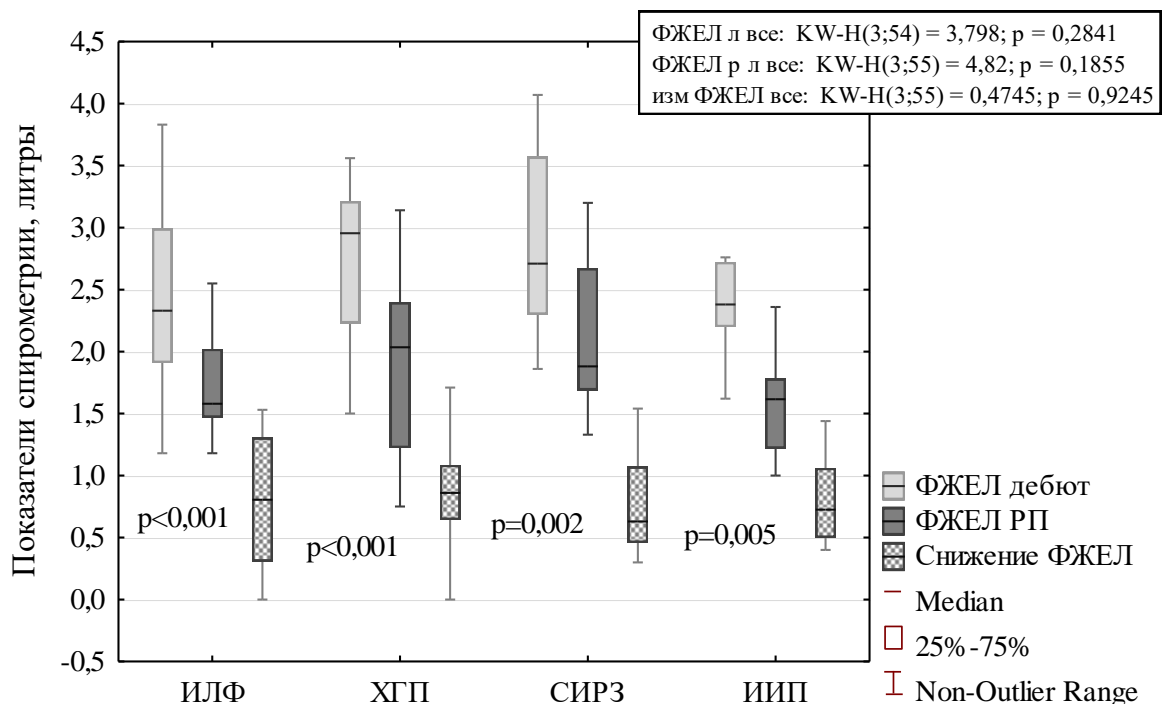


Рисунок 62 – Уровни ФЖЕЛ в дебюте и в период развернутых клинических проявлений различных ПФ-ИЗЛ, а также  $\Delta$ ФЖЕЛ, литры

Данные рисунка позволяют говорить о сопоставимых темпах снижения легочной функции при ПФ-ИЗЛ независимо от нозологической принадлежности интерстициального поражения.

При оценке рентгенологической картины, частота «сотового легкого» возрастала по мере прогрессирования заболевания, отражая необратимые изменения легочного интерстиция во всех подгруппах ПФ-ИЗЛ: с 19% до 81% у больных ИЛФ ( $p=0,004$ ), с 31% до 81% у больных ХГП ( $p=0,006$ ), с 15% до 46% в подгруппе ИЗЛ-СИРЗ ( $p=0,21$ ) и с 0 до 70% в подгруппе ИИП. Частота выявления тракционных бронхоэктазов также существенно увеличивалась во всех подгруппах за исключением пациентов с ХГП: с 63% до 100% у больных ИЛФ ( $p=0,007$ ), с 44% до 50% у больных ХГП ( $p=0,8$ ), с 46% до 85% в подгруппе ИЗЛ-СИРЗ ( $p=0,008$ ) и с 20% до 90% в подгруппе ИИП ( $p<0,001$ ). КТВР-симптомы консолидации и очаговые изменения не были обнаружены у пациентов с ИЛФ, а небольшие зоны изменений в виде «матового стекла» выявлены у 2 (13%) больных в дебюте заболевания и у 1 (6%) больного в период развернутой симптоматики заболевания, что подтверждает особенности имидж-диагностики ИЛФ.

В отличие от больных ИЛФ, у пациентов с ИЗЛ-СИРЗ симптом «матового стекла» характеризовался стойкой персистенцией даже на фоне прогрессирующего легочного фиброза – у 4 (31%) больных в дебюте заболевания и 5 (39%) в период развернутых клинических проявлений ( $p=0,86$ ). Более часто «матовое стекло» визуализировалось у пациентов с ХГП в дебюте заболевания ( $n=11$ ; 69%), впоследствии его частота снижалась вдвое ( $n=6$ ; 38%),  $p=0,04$ . Встречаемость «матового стекла» среди больных ИИП была самой высокой – 70% в дебюте и 40% в период развернутой симптоматики болезни,  $p=0,17$ .

В дебюте заболевания среди пациентов с ХГП очаговые изменения характеризовались тенденцией к более частому присутствию ( $n=6$ ; 38%) в сравнении с ИИП (20,0%) и ИЗЛ-СИРЗ (8,0%),  $p=0,2$ , а в период развернутых клинических проявлений очаговые изменения визуализировались только у пациентов с ХГП, однако их частота уменьшилась в два раза ( $n=3$ ; 19%).

В группе ИИП консолидация обнаруживалась как в дебюте, так и в период развернутых проявлений заболевания, однако ее частота уменьшилась более чем в два раза – с 5 (50%) до 2 (20%) случаев,  $p=0,4$ . Среди пациентов с ХГП консолидация присутствовала у 2 больных ХГП в дебюте заболевания, тогда как в группе пациентов с ИЗЛ-СИРЗ выявлена у одного пациента в период ПФ-ИЗЛ.

Таким образом, различные заболевания из группы ПФ-ИЗЛ характеризуются сопоставимой выраженностью клинических проявлений и темпов снижения функционального

статуса. Объединяющей характеристикой ИЗЛ является существенное ухудшение функционального статуса пациентов, сопровождающееся снижением уровней  $SpO_2$  и ФЖЕЛ по мере прогрессирования легочного фиброза по данным КТВР. Однако, несмотря на сопоставимую эволюцию разных ИЗЛ, объединенных понятием ПФ-ИЗЛ, пациенты с ИЛФ характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, отражающим самый короткий период времени от первого проявления заболевания до смерти, достигающей 100% за период наблюдения 35 [24;49] месяцев.

Вышеописанные данные подчеркивают важность тщательного мониторинга пациентов с ИЗЛ для раннего выявления прогрессирующего фенотипа и своевременной оптимизации терапевтической тактики в виде назначения антифибротической терапии, позволяющей замедлить темпы прогрессирования и улучшить прогноз этой категории пациентов.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные литературы свидетельствуют о недостаточной изученности распространенности ИЗЛ во всем мире. В России представлены единичные исследования, анализирующие частоту, и практически не затрагивающие анализ структуры ИЗЛ. Используемый нами метод регистра имеет ряд преимуществ в сравнении с РКИ, которые на настоящий момент занимают важное место в пирамиде доказательной медицины. Так, регистр подразумевает последовательное внесение за определенный отрезок времени данных всех без исключения больных, отвечающих цели и задачам исследования [11]. Этот принцип обеспечивает максимальное соответствие результатов, полученных в регистрах, с реальной клинической практикой. Более того, в регистры могут быть включены пациенты, которые по разным причинам не включались в РКИ, поэтому данные РКИ для таких пациентов отсутствуют. Кроме того, регистры могут быть использованы в тех случаях, когда полностью отсутствуют данные РКИ по какому-либо вопросу. В-третьих, регистры могут быть использованы, когда проведение РКИ невозможно по этическим соображениям, например у беременных женщин. Вместе с тем, регистр демонстрирует ограниченные возможности в оценке эффективности терапевтических вмешательств и может быть использован только как вспомогательный метод оценки при возможности проведения РКИ [11, 23].

Метод регистра позволил нам оценить распространенность как ИЗЛ в общем, так и отдельных групп, а также конкретных нозологических форм. Согласно имеющимся литературным данным, превалентность ИЗЛ варьирует в широких пределах от 6,27 до 97,90 на 100 тысяч населения [75, 155, 197]. Столь существенный разброс обусловлен географическими особенностями территорий и популяций, на которых проходили исследования, а также различиями в методологических подходах. Авторы одного из последних эпидемиологических исследований ИЗЛ Duchemann et al. представили один из самых высоких показателей распространенности (97,90 на 100 тысяч населения). В качестве одной из причин исследователи указывают вовлечение в эпидемиологическую оценку врачей различных специальностей, а не только пульмонологов [155]. Необходимо добавить, что авторы другого исследования, свидетельствовавшего о высокой распространенности ИЗЛ (80,90 на 100 тыс. среди мужчин и 67,20 на 100 тыс. среди женщин) также получали информацию о пациентах из разных источников [197]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что привлечение в исследование врачей различных специальностей усложняет его проведение, однако существенно повышает информативность. Иркутские данные о распространенности значительно превышали таковые,

полученные в Бельгии [173] и Греции [75] и были наиболее близки к полученным в New Mexico Interstitial Lung Disease Registry [197]. На основании материалов регистра распространенность всех ИЗЛ составила 55,91 на 100 тысяч населения.

В регистр пациентов с ИЗЛ в г. Иркутске вошли 270 больных различными ИЗЛ. В структуре ИЗЛ преобладала группа ИЗЛ с установленной этиологией (39% от всех ИЗЛ), саркоидоз составил 27%, ИИП 25%. Исследование продемонстрировало более высокую, чем было описано ранее, долю ИЗЛ с установленной этиологией и, в частности, ИЗЛ-СИРЗ (20% от всех ИЗЛ) [26, 73, 75, 117, 173]. Вместе с тем, отмечена значительно меньшая доля ИЛФ. Как уже упоминалось в обзоре литературы, ИЛФ является одним из самых частовстречаемых ИЗЛ, его доля в структуре ИЗЛ составляет от 14% до 34% [26, 100, 131, 157, 197], тогда как по данным нашего исследования доля ИЛФ составила только 6%. Необходимо отметить, что впервые такую закономерность описали в своем исследовании Duchemann et al. Коллектив авторов объясняет это введением четких классификационных критериев для ИЛФ в 2011 г. Точно сформулированные критерии позволили дифференцировать ИЗЛ-СИРЗ и другие ИЗЛ, которые могут скрываться под маской ИЛФ [155]. Кроме того, относительно редкая встречаемость ИЛФ в иркутской популяции может быть обусловлена как гиподиагностикой и недооценкой клинических проявлений ИЛФ у больных пожилого возраста, так и невысокой продолжительностью жизни в Иркутской области. Согласно открытым данным, средняя продолжительность жизни в Иркутской области за 2019 год составляла 69,6 лет, а среди мужчин 63,8 лет [189], тогда как средняя продолжительность жизни в Европе и США, где проведено большая часть эпидемиологических исследований, составляла в 2019 году 81,3 года (мужчины 78,5 лет) [76] и 78,9 лет (мужчины 76,3 года) [190], соответственно. Таким образом, кроме недостаточной диагностической настороженности врачей первичного звена в отношении ИЛФ и ИЗЛ можно предположить, что жители Иркутской области не доживают до развития ИЛФ.

Доля НКИП в структуре всех ИЗЛ составила 3,3%, что существенно ниже данных североамериканских исследователей. Так, по данным систематического обзора и метаанализа Guler et al., посвященного распространенности НКИП, она составляла в среднем 11,9% (95% ДИ 8,5-15,6%) с интервалом 0-59,4%. Полученные расхождения показателей можно объяснить разными диагностическими подходами, вариабельными по продолжительности периодами наблюдения пациентов и отсутствием четких классификационных критериев НКИП [85]. Так, низкая распространенность НКИП в иркутском регистре связана с коллегиальным обсуждением диагноза в 100% случаев и длительным периодом наблюдения за пациентами, позволяющим уточнить диагноз.

Как уже представлялось ранее, распространенность всех ИЗЛ составила 55,91 на 100 тысяч населения, что находится на середине диапазона, представленного основными

эпидемиологическими исследованиями [75, 155, 173, 197]. Самая высокая превалентность отмечена у группы ИЗЛ с установленной этиологией. При оценке отдельных нозологий, самым распространенным ИЗЛ в г. Иркутске был саркоидоз – 15,32, что находится на нижней границе общемировых данных [67, 175]. Превалентность ИЗЛ-СИРЗ составила 11,18 на 100 тысяч населения, что соответствует мировым данным и отражает тенденцию к росту заболеваемости с одной стороны и улучшению диагностического уровня – с другой [155]. Наиболее распространенными формами оказались ИЗЛ-РА (4,14 на 100 тысяч населения) и ИЗЛ-ССД (2,69 на 100 тысяч населения). Распространенность ИЛФ в иркутской популяции была невысока – 3,31 на 100 тысяч населения, при корректировке по возрасту и оценке среди когорты больных старше 60 лет (111572 человека) составила 14,34 на 100 тысяч населения и осталась невысокой в сравнении с данными зарубежной литературы, приведенными выше.

Важно отметить, что распространенность многих ИЗЛ в Российской Федерации была оценена впервые, а в случае некоторых редких нозологических форм полученные результаты могут обогатить мировой опыт.

Современное медицинское сообщество активно обсуждает трудности диагностики ИЗЛ и анализирует причины отсрочки установления окончательного диагноза. Несмотря на углубление понимания природы ИЗЛ и появление отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, зачастую установление диагноза представляет вызов для специалистов здравоохранения и пациентов. Данные нашего исследования указывают на низкую настороженность врачей различных специальностей в отношении ИЗЛ. Так, отрезок времени от первого проявления до диагностики ИЗЛ составил 12 [3;36] месяцев. Только 29% больных имели подтвержденный или предполагаемый диагноз «ИЗЛ» до направления в ГАПЦ. Анализируя диагностические сложности в Иркутске, странах Европы [142] и США [40, 64], были обнаружены аналогичные результаты, согласно которым только около 60% больным диагноз ИЗЛ был установлен в течение первого года после дебюта заболевания. По нашим данным, почти у трети больных период времени от первого проявления до диагностики ИЗЛ превышал три года.

Анализируя группы ИЗЛ, пациенты с саркоидозом (Me времени от первого признака до диагноза 6 месяцев) и редкими ИЗЛ (Me 8 месяцев) имели тенденцию к более быстрому установлению диагноза ИЗЛ, однако полученные различия были статистически незначимы. Вероятно, это можно объяснить более молодым возрастом пациентов из этих двух групп, приводящих к более активному использованию ресурсов здравоохранения, а также высокой встречаемостью экстрапульмональных проявлений.

Оценивая диагностический путь конкретных нозологий, необходимо отметить, что его продолжительность напрямую коррелировала с интенсивностью симптомов заболевания. Так, быстрее всего диагноз ИЗЛ был установлен среди больных ИЗЛ-ВИЧ, ЛИИЗЛ и ИХЭП,

сопровождающихся яркими клиническими проявлениями. Вместе с тем, в группе ИЗЛ-СИРЗ только 44% случаев были диагностированы в первый год после возникновения симптомов или обнаружении рентгенологических признаков, 54% в первые два года, 59% в первые три года, 75% случаев были диагностированы в течение 5 лет. Эти факты сопоставимы с литературными данными, подчеркивающими важность настороженности и активного выявления ИЗЛ при установленных СИРЗ [82, 103, 138]. Наибольший период времени потребовался для диагностики ИЗЛ на фоне АС (44 [38;78] месяца) и БШ (43 [19;162] месяца), что вероятно обусловлено установленной ранее связью между продолжительностью СИРЗ и увеличением риска развития ИЗЛ и его прогрессированием [49, 59].

Среди диагнозов, которые больные имели до направления на консультацию, преобладали пневмония, пневмосклероз и ХОБЛ/БА/хронический бронхит, что соответствует данным отечественных (Болотова и др. [5]) и зарубежных (Cosgrove et al. [40]) исследователей. Вместе с тем, более 10% больных имели ложный диагноз «туберкулез» до верификации ИЗЛ, что, вероятно, отражает региональные особенности и высокую настороженность специалистов первичного звена в отношении этого диагноза. У большинства пациентов впоследствии был диагностирован саркоидоз.

Диагнозы «ХОБЛ/БА/хронический бронхит» были наиболее проблемными в отношении дальнейшей диагностики ИЗЛ. Время от первого симптома до диагностики ИЗЛ было наибольшим и составляло 36 [24;60] месяцев, а прогрессирующие респираторные симптомы объяснялись неконтролируемым течением бронхообструктивных заболеваний. Эти данные подчеркивают тезисы об отсутствии типичных клинических проявлений ИЗЛ и низкой настороженности врачей в отношении интерстициальных поражений. Вследствие этого формирующиеся респираторные симптомы интерпретируются врачами как проявления более частых респираторных заболеваний. Вторым по продолжительности диагностического пути был диагноз «Пневмосклероз» (24 [10;36] месяцев). На третьей позиции диагноз «ИЗЛ неуточненное» (12 [7;42] месяца), когда у пациента до направления в ГАПЦ констатировались признаки ИЗЛ, однако дальнейшие усилия по верификации диагноза не предпринимались. Незавершенная диагностика характеризуется существенным увеличением риска неблагоприятных исходов в группе ИЗЛ с установленной этиологией, когда продолжающееся воздействие может спровоцировать развитие ПЛФ и ухудшить прогноз заболевания.

Необходимо отметить, что при анализе ведущих причин задержки диагностики ИЗЛ по результатам проведенного нами исследования преобладают недооценка клинических, рентгенологических и функциональных данных, что соотносится с данными Болотовой и соавт. [5], тогда как зарубежные авторы в первую очередь выделяют неспецифичность проявлений ИЗЛ, сложности в проведении диагностических манипуляций и безуспешное лечение другого

заболевания [40, 142, 209]. Авторы большинства исследований, посвященных диагностике ИЗЛ, едины мнением о том, что позднее обращение за медицинской помощью является редкой причиной задержки диагноза [5, 142]. В нашем исследовании факт обращения за медицинской помощью более чем через полгода после появления респираторных проявлений установлен в 35 случаях, что является пятой по частоте причиной задержки диагноза ИЗЛ.

При анализе данных регистра обнаружены гендерные особенности. Отмечено некоторое преобладание женщин (59%), причем если в группах ИЗЛ с установленной этиологией и ИИП отношение мужчин и женщин стремилось к 1:1, а в группе редких ИИП к 1,5:1, то в группе саркоидоза преобладание женщин отмечалось почти в 3,5 раза. Кроме саркоидоза, женщины преобладали в подгруппах ИЗЛ-СИРЗ, КОП и ЛАМ. Мужчины преобладали в подгруппах ИЛФ, ЛИИЗЛ, пневмокониозы, ИЗЛ-ВИЧ, ЛКГ, ЛАП.

Имеются литературные данные о более частой распространенности большинства ИЗЛ среди мужчин, что авторы объясняют рядом причин. Во-первых, мужчины чаще подвергаются ингаляционному воздействию различных веществ, таких как газы, неорганические и металлические пыли и испарения, которые могут как непосредственно вызывать заболевания (пневмокониозы), так и служить фактором риска развития различных ИЗЛ [205]. Во-вторых, курение чаще встречается среди мужчин, тогда как известно, что история курения, особенно превышающая 20 пачка/лет, напрямую коррелирует с частотой развития РБ-ИЗЛ, ДИП, ЛКГ, ИЛФ и комбинации легочного фиброза и эмфиземы [184]. По данным Choi et al., мужской пол является независимым фактором риска развития ИЗЛ (HR 1,9, 95% CI: 1,7-2,1) [179]. В то же время, некоторые ИЗЛ более распространены среди женщин. Так, группа СИРЗ чаще встречается у женщин: в случае БШ и СКВ отношение мужчин и женщин достигает 1:7-10, у больных РА и ССД составляет 1:2-3 [185]. Вместе с тем, по результатам исследований мужской пол является фактором риска развития ИЗЛ при ССД, РА, БШ и АС [59, 148, 156, 177]. Однако в иркутском регистре женщины преобладают в подгруппах РА, ССД, БШ и ДПМ, тогда как мужчины преобладали в подгруппах АС и васкулитов. Наиболее сильную корреляцию с женским полом демонстрирует ЛАМ, который в подавляющем большинстве поражает белых женщин детородного возраста [119].

Assayag et al. представили крайне интересные данные, которые свидетельствуют о гендерной дискриминации в области диагностики ИЛФ. Традиционно ИЛФ и пневмокониозы преобладают у мужчин, а ИЗЛ-СИРЗ у женщин. Исследователи продемонстрировали, что при сопоставимых исходных данных и с поправкой на кофакторы у женщин имеет место гиподиагностика ИЛФ, а у мужчин гипердиагностика этого заболевания [140].

В иркутский регистр были включены пациенты в возрасте 18-88 лет, Me возраста составила 59 лет, при этом статистически значимого гендерного различия по возрасту не



получено. Основная часть больных находилась в возрастном интервале от 30 до 79 лет, а 53% в интервале от 50 до 69 лет. При групповой оценке установлено, что больные ИИП были статистически значимо старше пациентов из других групп, что соотносится с известным вкладом длины теломеров и старения в патогенез ИЛФ и, в меньшей степени, других ИЗЛ [83, 194].

Мужской пол ассоциируется не только с более высокой распространенностью некоторых ИЗЛ [37], но и является предиктором неблагоприятного прогноза. Так, Assayag et al. сообщают о повышении вероятности смерти у мужчин при ИЗЛ-РА (HR 1,52, 95% CI 1,10-2,08) [150], Nihtyanova et al. при ИЗЛ-ССД (HR 1,99, 95% CI 1,28-3,10) [151], Jeganathan et al. при ИЛФ (RR 1,72, 95% CI 1,67-1,78) [103], Ojanguren et al. при ХГП (HR 1,86, 95% CI 1,17-2,96) [116]. Невзирая на общее превалирование женщин в иркутском регистре, за период наблюдения смертность среди мужчин почти в два раза превышала женскую смертность – 42 и 25 случаев соответственно, что соотносится с приведенными выше данными по отдельным нозологиям. Кроме того, среди мужчин период от появления первого признака ИЗЛ до наступления смерти был статистически значимо короче – 54 [39;78] месяца против 72 [53;98] месяцев среди женщин,  $p < 0,001$ .

Одним из этапов нашего исследования являлось сравнение групп ИЗЛ: ИЗЛ с установленной этиологией (I группа), ИИП (II), саркоидоза (III) и редких/других ИЗЛ (IV).

Силами профессора А.А. Визеля и коллег в республике Татарстан создана и функционирует крупнейшая в России база данных (БД) пациентов с саркоидозом, содержащая на 11.02.2020 года 2715 случаев. В БД преобладали женщины (69,2%), Me возраста пациентов 44 года. При этом в возрасте до 35 лет чаще заболевали мужчины. Синдром Лефгрена наблюдался у 13,0% пациентов. Чаще всего саркоидоз выявлялся на II (47,8%) и I (40,8%) стадиях, а доля больных фиброзирующим саркоидозом составила 0,8%. Диагноз верифицирован гистологически в 42,0% случаев. СГКС были назначены 18,7% пациентам и характеризовались тенденцией к сокращению применения в последнее десятилетие [4]. Больные из иркутского регистра были старше (Me 54 года), однако превалирование мужчин в младшей возрастной категории и значительное преобладание женщин в остальных категориях было сопоставимо. Доля больных с синдромом Лефрена была близка. Встречаемость 2 и 4 стадий саркоидоза была значительно выше – 76% и 8% соответственно, однако в данном случае сопоставление в процентном отношении может быть искажено, так как в иркутский регистр не включались больные с 0 и 1 стадиями саркоидоза. СГКС назначались более чем в 2 раза чаще в г. Иркутске, однако доля больных с фиброзирующим саркоидозом также была значительно выше по данным нашего исследования и приближалась к данным зарубежных исследователей [4].

Анализируя и сравнивая симптомы в группах ИЗЛ, саркоидоз отличался значительно менее выраженными клиническими проявлениями, а в 30% случаев протекал бессимптомно. Благоприятное клиническое течение саркоидоза коррелировало с лучшими показателями ФВД и

газообмена, редкостью формирования легочного фиброза и позитивным прогнозом за большой период времени наблюдения. Вместе с тем, преимущественно молодой и средний возраст пациентов, системность проявлений, а также необходимость дифференциальной диагностики с туберкулезом и лимфопролиферативными процессами иного происхождения привела к наибольшей доле морфологически верифицированных диагнозов, превышающими данные профессора А.А. Визеля [4], а также к наиболее короткому диагностическому пути. Кроме того, в группе саркоидоза отмечено наибольшее количество больных, не получающих СГКС и иммуносупрессантов, однако их число превышало аналогичные данные, представленные коллегами из Татарстана. Так, по данным Визеля и соавт., преднизолон и иммуносупрессанты получали 20,7% пациентов, тогда как по данным иркутского регистра таких больных было значительно больше – 45,9%. Подводя итог, только у 4,1% пациентов с саркоидозом констатировано прогрессирующее фиброзирующее течение, что характеризует группу саркоидоза как наиболее прогностически благоприятную среди всех ИЗЛ.

Как обсуждалось ранее, клинико-функциональные параметры в большинстве случаев не позволяют приблизиться к установлению диагноза конкретного ИЗЛ. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о некоторых особенностях при ряде ИЗЛ. Так, очевидно, что у пациентов I группы должен быть выявлен фактор, потенциально являющийся причиной интерстициального поражения, и установлена связь между воздействием этого фактора и развитием ИЗЛ. Причем, если в случае ИЗЛ-СИРЗ интерстициальное поражение может выступать первым симптомом и СИРЗ может быть заподозрена только лабораторно [98], то во всех остальных случаях заболевание/неблагоприятное воздействие первичны. Вместе с тем, данные нашего исследования демонстрируют более высокую частоту профессиональных или бытовых неблагоприятных воздействий в I группе, однако полученные различия были статистически незначимы. Этот факт может подтверждать вклад различных неблагоприятных воздействий в патогенез ИЗЛ [180, 184].

Другим важным аспектом диагностики ИЗЛ I группы является частота экстрапульмональных проявлений, обусловленная как конституциональными симптомами, такими как неинфекционная лихорадка, слабость, неспецифическая артралгия, так и симптомами основного заболевания [70, 90, 133]. При ИИП, напротив, в большинстве случаев внелегочные проявления не характерны, а их выявление служит поводом к углубленному обследованию с целью исключения вторичной природы ИЗЛ [54, 77].

Выраженность клинических проявлений в I, II и IV группах была сопоставимой, однако ряд симптомов, свидетельствующих о неблагоприятном течении ИЗЛ, таких как снижение массы тела, «барабанные палочки» и «часовые стекла», крепитация при аускультации [38, 216] существенно реже встречалась среди больных IV группы. Кроме того, гетерогенная IV группа

отличалась лучшими характеристиками газообмена и ФВД, чем I и II группы, а признаки легочного фиброза по данным КТВР не зафиксированы. Данные литературы свидетельствуют об умеренно выраженных проявлениях и благоприятном течении многих редких ИЗЛ [27, 104, 119].

Рентгенологическая картина в I и II группах также была близка и характеризовалась сопоставимой встречаемостью признаков легочного фиброза, что подчеркивает проблематичность установления конкретной нозологической формы по данным КТВР, особенно при фиброзирующих стадиях заболевания. Схожие данные публикуют в своем исследовании Almeida et al. Коллектив авторов проанализировал данные 244 пациентов, имеющих типичную, вероятную и неопределенную ОИП, и установил, что только 60% пациентов с типичной ОИП имеют ИЛФ, тогда как 40% приходится на ХГП, ИЗЛ-СИРЗ, НКИП и пневмокониоз [86]. По результатам нашего исследования, наименее диагностически ценными оказались КТВР-симптомы повышения плотности легочной ткани. Так, консолидация встречалась во всех группах с частотой 16-30%, а «матовое стекло» статистически значимо реже выявлялось у больных саркоидозом, однако его частота была сопоставима в остальных группах и составляла 33-53%. Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировали очаговые изменения, встречаясь более чем у 90% больных саркоидозом, и кистозные изменения, наблюдаемые почти у 50% пациентов с редкими ИЗЛ и практически отсутствующие в других группах. Таким образом, можно отметить, что несмотря на преобладание того или иного симптома имидж-диагностики в подавляющем большинстве случаев КТВР не позволяет установить точный диагноз, она может задать диагностический вектор и ограничить дифференциальный ряд. Наши выводы находят подтверждение в работах других авторов [29, 206].

За время наблюдения умерла четверть пациентов, при этом минимальный уровень смертности (4%) был отмечен среди пациентов с саркоидозом, что коррелировало с наилучшим клинико-функциональным статусом и редкостью легочного фиброза в этой группе. Полученные результаты хорошо соотносятся с литературными данными, свидетельствующими о благоприятном, за исключением афроамериканской популяции, течении саркоидоза [113]. Хотя пациенты из I и II групп имели сопоставимые клинические профили, смертность от всех причин среди больных ИИП была существенно выше, достигая 50% за период наблюдения, а отрезок времени до наступления исхода был минимален. Вероятно, это обусловлено не только описываемым в литературе неблагоприятным течением ИИП, а особенно ИЛФ [22, 32, 112, 118], но и тем, что эта группа пациентов была существенно старше остальных, чаще имела сопутствующие заболевания, а также большее их количество. Кроме того, наблюдаемая тенденция подтверждает имеющиеся сведения о более благоприятном в сравнении с ИИП течении ИЗЛ-СИРЗ, которые составляют более половины от I группы [133, 136].

При внутригрупповом анализе обращает на себя внимание клиничко-функциональная и рентгенологическая неоднородность нозологий из группы ИЗЛ с установленной этиологией. Так, наихудшие показатели ФВД и газообмена отмечаются при ХГП, что коррелирует с наибольшей встречаемостью признаков легочного фиброза и самой высокой смертностью в этой когорте пациентов. Данные литературы свидетельствуют, что в случае развития легочного фиброза прогноз ХГП сопоставим с ИЛФ и хуже, чем при идиопатической НСИП [136]. Nunes et al. сообщают о 40% уровне 5-летней выживаемости на фоне проводимого активного лечения [136]. В дополнение, Salisbury et al. констатируют Me выживаемости для ХГП без «сотового легкого» > 7,9 лет в сравнении с 5,2 годами для ИЛФ без «сотового легкого», а в случае формирования типичного паттерна ОИП Me выживаемости была одинакова и составила 2,8 лет [92].

Являясь самой распространенной среди ИЗЛ с установленной этиологией подгруппой, ИЗЛ-СИРЗ отличаются лучшими функциональными показателями по сравнению с ХГП и пневмокониозом, а также имеют более благоприятный прогноз и почти самый длительный период времени от дебюта до наступления исхода.

Неоднородность прослеживается и в группе ИИП. Литературные данные свидетельствуют о более частой встречаемости ИЛФ [41, 44, 122] среди мужчин старшего возраста. Пациенты с НСИП обычно моложе, и среди них преобладают женщины [195]. Данные о гендерном распределении больных КОП противоречивы. Так, по данным китайской когорты пациентов с гистологически верифицированной КОП преобладали мужчины возрастом  $55,8 \pm 10,0$  лет [30], а корейские исследователи рапортуют о преобладании женщин возрастом  $57,0 \pm 9,3$  лет [183]. Согласно данным систематического обзора, опубликованного Guler et al, доля мужчин среди больных НКИП составляла 46-69% средним возрастом 57-75 лет [85]. По данным иркутского регистра для группы ИИП характерен гендерный баланс 1:1 и более старший возраст в сравнении с остальными ИЗЛ, однако КОП отличается от остальных нозологий из II группы преобладанием женщин более молодого возраста. Больные ИЛФ были наиболее возрастными, доля мужчин составила 63% и была самой высокой во II группе.

Анамнез курения был во всех подгруппах ИИП, достигая 75% в подгруппе «другие ИЗЛ», в том числе включающей в себя два случая РБ-ИЗЛ. Среди пациентов с НСИП и ИЛФ встречаемость курения достигала 50%, что несколько ниже известных данных, несмотря на распространенность табакокурения в России [41, 122, 126]. Относительно невысокая встречаемость табакокурения коррелировала с двадцатипроцентной частотой буллезных изменений в верхних отделах легких. Кроме того, встречаемость неблагоприятных ингаляционных воздействий также была невысока у этих пациентов, достигая 10% у больных НСИП и 19% у больных ИЛФ. Эти обстоятельства подчеркивают мультифакторность развития ИИП.

Выраженность симптомов были наименьшей у больных НКИП и наибольшей у пациентов с ИЛФ. Физикальные проявления были наиболее выражены у пациентов с ИЛФ и НСИП. В соответствии с имеющимися литературными данными, пациенты с ИЛФ отличались существенно худшими показателями ФВД и газообмена, закономерным присутствием КТВР-признаков легочного фиброза в 100% случаев и наивысшим уровнем смертности, сочетающимся с наименьшим периодом от дебюта до смерти [103, 118, 138]. Больные НСИП также имели выраженные нарушения газообмена и ФВД. Частота развития «тракционных бронхоэктазов» превышала 70%, однако «сотовое легкое» встречалось более чем в 3 раза реже, чем при ИЛФ. Характерным признаком НСИП являлась комбинация легочного фиброза и «матового стекла», что соотносится с данными мета-анализа, посвященного описанию и сравнению рентгенологических признаков при НСИП и ОИП [126]. Смертность при НСИП составила 29%, а период от появления первого симптома до смерти или окончания наблюдения был наиболее гетерогенным, варьируя от 30 до 175 месяцев. Исследование Nunes et al. показывает, что 5-летний уровень выживаемости при НСИП составляет 61%, что несколько выше, чем в иркутском регистре [136].

НКИП и ИПАП можно отнести к «провизорным диагнозам», при этом клинические проявления ИПАП были ярче. Нарушения газообмена и ФВД носили умеренный характер и были более выражены при НКИП. Рентгенологические признаки обеих нозологий были разнообразны и включали все описываемые симптомы с разной частотой, за исключением полостных изменений, которые не визуализировались в этих подгруппах. Пациенты с ИПАП получали активное медикаментозное лечение в 4 раза чаще, что вероятно обусловлено более интенсивными симптомами и наличием экстрапульмональных проявлений. Более высокий уровень смертности среди больных ИПАП подтверждает это предположение.

Пациенты с идиопатической ЛИП и РБ-ИЗЛ характеризовались умеренно выраженными симптомами и нарушением ФВД, не демонстрировали признаки легочного фиброза и отличались длительным стабильным течением и благоприятным прогнозом. Данные литературы свидетельствуют о вариабельном, однако в большинстве случаев благоприятном прогнозе при этих заболеваниях, особенно в случае прекращения курения при РБ-ИЗЛ [120, 186].

Необходимо отметить, что в связи с редкостью нозологий из IV группы информация об эпидемиологической распространенности и оригинальных исследованиях малочисленна. ИХЭП встречается у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, средний возраст дебюта 45 лет [47, 192]. Женские половые гормоны играют важную роль в патогенезе ЛАМ, поэтому в подавляющем большинстве ему подвержены женщины репродуктивного возраста, тогда как в периоде постменопаузы зачастую наступает стабилизация процесса [119]. В отличие от ЛАМ, ЛКГ не имеет гендерных предпочтений, однако более чем в 90% случаев развивается у молодых

курильщиков [2, 214]. Ряд авторов предлагает классифицировать ЛКГ как ИЗЛ, ассоциированное с курением [186]. Среди больных ИХЭП, напротив, курильщики редки [27]. При анализе данных регистра, мужчины преобладали в подгруппах ЛКГ и ЛАП, а в группах ИХЭП, ЛАМ и легочного альвеолярного микролитиаза преобладали женщины. Более половины пациентов из IV группы находились в возрастной группе 50-69 лет. При этом больные ЛКГ были старше, чем представлено в литературных источниках, что по данным ретроспективных исследований ассоциировано с худшим прогнозом [203]. В подгруппе ЛКГ курили 80% больных, а в подгруппе ИХЭП курение не встречалось, что соотносится с литературными данными, представленными выше.

Выраженность респираторных проявлений была сопоставима во всех подгруппах, но у больных ИХЭП заболевание часто носило подострый и рецидивирующий характер, а также значительно чаще отмечались конституциональные проявления. Кроме того, 60% из них имели манифестные атопические заболевания, что соотносится с литературными данными [27]. Физикальные проявления ИЗЛ редки среди пациентов IV группы. Для больных ЛАМ более характерны смешанные нарушения ФВД. ЛКГ выделялся наихудшими показателями газообмена и ФВД. Это, наряду с большим возрастом пациентов и сопутствующими заболеваниями, обуславливает самый высокий уровень смертности. За исключением ИХЭП, большинство ИЗЛ из IV группы характеризовались медленно прогрессирующим благоприятным течением, что соотносится с данными литературы [27, 119, 137, 153, 164].

Таким образом, сопоставляя физикальные данные, показатели газообмена и ФВД, данные КТВР и показатели смертности можно заключить, что наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у пациентов с нарушением газообмена и ФВД, а также рентгенологическими признаками легочного фиброза. Необходимо отметить, что частота и интенсивность респираторных жалоб продемонстрировали меньшее влияние на смертность.

В последние 3 года резко возросло количество работ, посвященных легочному фиброзу и его прогрессированию, однако данные о распространенности и структуре ограничены. Согласно литературным данным, ПЛФ развивается во всех случаях ИЛФ, а также возможен у части больных НСИП, НКИП, ИЗЛ-СИРЗ, ХГП, пневмокониозах, саркоидозе и других [22, 77, 94]. Olsen et al. сообщают о распространенности фиброзирующих ИЗЛ в США на уровне 95,40 на 100 тыс. населения [154]. По данным иркутского регистра, распространенность фиброзирующих ИЗЛ составила 21,54 на 100 тыс. населения, что более чем в 4 раза ниже. Вероятным объяснением этому факту является методологическая разница между зарубежным и нашим исследованиями. Так, Olsen et al. использовали данные пациентов из крупной базы данных, используемой в американской системе здравоохранения. Информация о фиброзирующем течении ИЗЛ была получена на основании выборки пациентов с определенными кодами международной

классификации болезней 9 пересмотра, а признаки ПЛФ определены на основании косвенных критериев. Авторы исследования не контактировали с пациентами, что могло привести к искажению результатов. Отличием нашей работы является коллегиальное установление диагноза ИЗЛ и динамическое наблюдение за каждым пациентом, что способствовало детальной оценке легочного фиброза, а также критериев его прогрессирования. Превалентность ПЛФ составила 12,84 на 100 тысяч, что сопоставимо с европейскими данными [161] и более чем в два раза ниже американских [154].

В 2021 г. Nasser et al. представили ретроспективный анализ клинической когорты из исследования PROGRESS, посвященного изучению не-ИЛФ фиброзирующих ИЗЛ. В исследование было включено 1395 пациентов, из которых у 44% выявлены признаки легочного фиброза, а у 12% прогрессирующее фиброзирующее течение (27% от фиброзирующих ИЗЛ). Структура фиброзирующих ИЗЛ была представлена ИЗЛ-СИРЗ (47%), НКИП (32%), ХГП (9%) и ИИП (7%) [161]. Gagliardi et al. (Бельгия) исследовали когорту пациентов с ИЗЛ, прошедших МДД в 2017-2019 гг. В исследование было включено 464 пациента, из которых у 105 (23%) был диагностирован ИЛФ, а у 238 (51%) имелись признаки легочного фиброза по данным КТВР. По данным бельгийского исследования легочный фиброз легочный фиброз встречался часто. В группах НКИП 95% больных имели признаки легочного фиброза, 86% пациентов с ИЗЛ-СИРЗ, ЛИИПЛ (85%), ХГП (81%), ИЗЛ, ассоциированные с курением (65%), саркоидоз (54%). Исследователи отмечают высокий коэффициент согласия между рентгенологами при диагностике легочного фиброза ( $\kappa=0,86$ ) [170]. По данным иркутского регистра среди всех ИЗЛ доля стабильного легочного фиброза составила 39%, что ниже, чем в исследованиях зарубежных коллег. Фиброзные изменения выявлены у 100% больных ИЛФ, 91% пациентов с ХГП, 67% НСИП, 60% ИПАП, 56% НКИП и 59% ИЗЛ-СИРЗ, в числе которых у 100% больных ИЗЛ-ССД, 75% ИЗЛ-АС, 60% ИЗЛ-РА. По данным нашего исследования, отмечается высокая доля фиброзирующего течения ИИП, тогда как встречаемость легочного фиброза при ИЗЛ-СИРЗ ниже, чем в исследованиях зарубежных авторов. Это может быть обусловлено низкой настороженностью ревматологов в отношении ИЗЛ, особенно в случае субклинического течения легочного процесса. Gagliardi et al. докладывают о крайне высокой встречаемости легочного фиброза при ЛИИЗЛ, чего не наблюдалось в нашем исследовании. Бельгийские коллеги не характеризуют когорту пациентов с ЛИИЗЛ, что не позволяет предположить причину такой высокой распространенности легочного фиброза и сопоставить ее с нашими данными. Обращает на себя высокая распространенность фиброзирующего саркоидоза по данным бельгийских исследователей [170], тогда как и по иркутским и по российским данным этот показатель значительно ниже и составляет 8,1% и 0,8% соответственно [4]. Столь значительное различие зарубежных и отечественных данных может быть обусловлено разными диагностическими

подходами. Так, в России ежегодно проводится профилактическая флюорография, которая позволяет своевременно выявлять бессимптомное и «мягкое» течение саркоидоза и назначать адекватное лечение, не допуская формирования легочного фиброза.

Больные фиброзирующими ИЗЛ были статистически значимо старше, а доля мужчин была больше, чем среди больных ИЗЛ без легочного фиброза. Аналогичные данные представлены Gagliardi et al., которые демонстрируют разницу возраста между сравниваемыми категориями в 13 лет [170]. Вероятно, это можно объяснить вкладом старения в патофизиологию легочного фиброза [114]. При этом Kwon et al. не отмечают разницы в возрасте между пациентами с фиброзирующими ИЗЛ и ПФ-ИЗЛ, а доля мужчин в обеих группах сопоставима и составила 40% [162]. Это можно объяснить особенностями исследуемой популяции, в которой почти 70% страдало ИЗЛ-СИРЗ, а также национальными особенностями (исследование проходило в Южной Корее).

Частота и выраженность респираторных симптомов, курение и его интенсивность, а также физикальные проявления были более выражены у больных с легочным фиброзом. В частности, крепитация выявлена более чем в четыре раза чаще у больных с легочным фиброзом. Эти данные соотносятся с работой Sellarés et al., которая демонстрирует существенный рост вероятности обнаружения паттернов ОИП или вероятной ОИП у пациентов с ИЗЛ и двусторонней крепитацией (OR 6,04, 95% CI 1,65-22,03,  $p=0,006$ ) [38]. Несмотря на более выраженные клинические проявления, фиброзирующие ИЗЛ при оценке временных затрат диагностировались в 4 раза дольше чем ИЗЛ без признаков фиброза.

Пациенты с фиброзирующими ИЗЛ значительно чаще демонстрировали нарушения газообмена и ФВД, также эти нарушения были тяжелее, что напрямую перекликалось с результатами КТВР. Оценивая терапевтическую тактику в обеих группах, частота назначения СГКС была сопоставима, тогда как цитостатические препараты использовались более чем в два раза чаще у больных с легочным фиброзом. Это может быть объяснено большей распространенностью СИРЗ среди больных фиброзирующими ИЗЛ. Вместе с тем, появляются данные, которые указывают на незначительность эффекта СГКС и цитостатиков в случае развития легочного фиброза [170]. Однако на момент проведения нашего исследования, терапевтические возможности были ограничены, а СГКС и цитостатические препараты являлись единственной возможностью лекарственной терапии для большинства больных ИЗЛ.

Учитывая неблагоприятный клинико-функциональный статус пациентов с фиброзирующими ИЗЛ, а также отсутствие эффективного лечения на момент проведения исследования, смертность в этой группе почти в 4 раза превышала смертность в группе больных с нефиброзирующими ИЗЛ.



Однако факта констатации фиброзирующего ИЗЛ недостаточно для прогностической стратификации, так как легочный фиброз может оставаться стабильным или прогрессировать. Для лучшего понимания проблемы необходимо остановиться на некоторых терминологических особенностях. Многие работы, посвященные ПФ-ИЗЛ, содержат упоминание о прогрессирующем фиброзирующем фенотипе ИЗЛ (ПФФ-ИЗЛ) [77, 154, 160]. Однако опубликованный в 2022 году международный согласительный документ не рекомендует использовать термин «ПФФ», так как не был идентифицирован генотип для ПФ-ИЗЛ. Наиболее рекомендуемым для использования термином является «ПЛФ», который отражает распространение легочного фиброза за пределы интерстиция и сходство ПФ-ИЗЛ и ИЛФ. Кроме того, этот термин перекликается с широко используемым врачами и пациентами термином «легочный фиброз». Авторы клинических рекомендаций подчеркивают, что ПЛФ не является самостоятельной нозологической единицей [94].

По данным нашего исследования, из 104 пациентов с фиброзирующими ИЗЛ стабильное течение легочного фиброза отмечено у 42 пациентов (40% от фиброзирующих ИЗЛ и 16% от всех ИЗЛ). По данным иркутского регистра, стабильное течение легочного фиброза более характерно для НСИП, ЛИИЗЛ (в случае прекращения приема лекарственного препарата), ИЗЛ-ССД. 62 пациента (23% от всех ИЗЛ) демонстрировали признаки прогрессирующего фиброзирующего течения согласно приведенным выше критериям. Прогрессирующее фиброзирующее течение отмечено у 100% больных ИЛФ, 73% ХГП, 40% ИПАП, 33% НКИП, 24% ИЗЛ-СИРЗ (75% АС, 39% ИЗЛ-ССД, 20% ИЗЛ-РА) и 24% НСИП. Kwon et al. сообщают о выявлении ПФ-ИЗЛ у 34% пациентов в исследуемой когорте, состоящей из 509 пациентов с не-ИЛФ фиброзирующими ИЗЛ. ПЛФ отмечен у 56% пациентов с ХГП, 32% с ИЗЛ-СИРЗ (ИЗЛ-РА 35%, ИЗЛ-ССД 33%) и 26% НСИП [162]. Данные нашего анализа близки к опубликованным исследованиям.

При сравнении клинико-функциональных и рентгенологических данных пациентов со стабильным и прогрессирующим легочным фиброзом отмечены существенные различия. Так, доля мужчин была выше в группе ПФ-ИЗЛ (58%), чем среди больных со стабильным легочным фиброзом (41%), а медиана возраста составила 64 года и не отличалась от другой группы. Представленные гендерные различия еще раз подтверждают литературные данные о неблагоприятном влиянии мужского пола на течение ИЗЛ. Olsen et al. сообщают о несколько большей распространенности фиброзирующих ИЗЛ среди мужчин (46%), тогда как доля мужчин с ПФ-ИЗЛ в исследовании американских авторов значительно ниже и составляет 47%). При этом более чем две трети больных старше 60 лет [154].

Снижение массы тела и одышка значительно чаще встречались у больных ПФ-ИЗЛ и могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного течения [216]. Крепитация выявлялась с одинаковой частотой в обеих группах, тогда как встречаемость «барабанных палочек» и

«часовых стекол» более чем в 4 раза была выше в группе ПФ-ИЗЛ, что также может рассматриваться как предиктор неблагоприятного течения. Отрезок времени от первого проявления до диагноза был сопоставим в обеих группах.

Существенные различия выявлены при сравнении показателей газообмена и ФВД – все оцениваемые показатели были статистически значимо ниже в группе ПФ-ИЗЛ. Вместе с тем, рентгенологические и терапевтические отличия не обнаружены. Корейские исследователи сообщают о значительно более высоком уровне 5-летней смертности в группе ПФ-ИЗЛ (36%) в сравнении с ИЗЛ без легочного фиброза (11%) [163]. По нашим данным, уровень смертности в группе ПФ-ИЗЛ был более чем в 2 раза выше в сравнении с группой стабильного легочного фиброза, при этом по мере прогрессирования болезни с течением времени смертность демонстрировала устойчивый рост. Полученные результаты коррелируют с данными литературы [53, 77, 196].

Таким образом, наше исследование подчеркивает важность клинико-функционального мониторинга течения фиброзирующего ИЗЛ с целью оценки прогноза заболевания наряду с рентгенологическим исследованием, что широко обсуждается и другими исследователями [147]. Однако в нашем исследовании не проводилась количественная оценка данных КТВР, что, по данным некоторых авторов, также является предиктором летальности [148].

Еще одним из этапов нашего исследования явилось сравнение ИЛФ как эталонного ПФ-ИЗЛ. Сравнение ИЛФ с другими ПФ-ИЗЛ установило, что больные ИЛФ и другими ИИП были значительно старше пациентов с ХГП и ИЗЛ-СИРЗ. Мужчины преобладали во всех группах, кроме ИИП. Частота курения была сопоставима во всех группах. Полученные нами данные, в полной мере, соответствуют результатам исследования других авторов, демонстрирующих гендерные различия ИЛФ с преобладанием мужчин, более старший возраст пациентов и анамнез табакокурения у большинства больных [170, 184].

В дебюте заболевания прослеживаются более выраженные клинические и газообменные нарушения, а также встречаемость паттерна ОИП у больных ИЛФ, однако по мере эволюции заболевания клинико-функциональная и КТВР-картины сближались. В период развернутых клинических проявлений отмечается высокая распространенность и интенсивность респираторных проявлений во всех группах. Снижение массы тела, которую ряд авторов ассоциирует с неблагоприятным прогнозом при ПФ-ИЗЛ, была сопоставима во всех группах. При анализе частоты неблагоприятных воздействий в разных группах ИЗЛ не было получено статистически значимых различий. При этом пациенты с прогрессирующим фиброзирующим течением ХГП показали значительно более частый контакт с потенциально пневмотоксичными веществами в сравнении с другими ПФ-ИЗЛ. Это соответствует литературным данным, свидетельствующими о связи прогрессирующего течения ХГП и персистенции антигена [7].

Кроме того, ХГП характеризовался самым низким уровнем ФЖЕЛ в дебюте заболевания, однако различия были статистически незначимы. Необходимо отметить, что не у всех пациентов с ИЛФ имелись типичная и вероятная ОИП в дебюте заболевания, что подчеркивает важность динамического наблюдения и готовности пересмотреть диагноз, особенно в первые годы или даже месяцы болезни.

В период развернутых клинических проявлений ИЗЛ-СИРЗ отличались меньшей распространенностью ДН, более высоким уровнем  $SpO_2$  и меньшим уровнем десатурации на физическую нагрузку. При этом показатели ФЖЕЛ и темпы снижения ФЖЕЛ были сопоставимы с другими ПФ-ИЗЛ. Показатели газообмена коррелируют с более редкой встречаемостью «сотового легкого» в группе ИЗЛ-СИРЗ, а также с одним из самых продолжительных периодов времени от появления первого проявления до установления диагноза ИЗЛ. Исследование Kwon et al. сообщает об отсутствии разницы между встречаемостью ОИП и не-ОИП паттерна у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ-СИРЗ (33% и 35% соответственно) [163].

Все вышеперечисленное свидетельствует о более «мягком» течении ИЗЛ-СИРЗ в сравнении с другими ПФ-ИЗЛ и перекликается с данными других исследователей [118, 160, 161].

Как уже обсуждалось в литературном обзоре, имеются свидетельства высокого уровня смертности среди больных ПЛФ. Наши результаты также демонстрируют существенный уровень смертности за время наблюдения среди пациентов с ПФ-ИЗЛ, почти в 4 раза превышающий этот показатель у больных с ИЗЛ со стабильным легочным фиброзом. Пациенты с ИЛФ и другими ИИП характеризуются самым неблагоприятным прогнозом среди всех ПФ-ИЗЛ, достигая уровня смертности 100% для ИЛФ и 70% среди других ИИП. В то же время, больных ХГП и ИЗЛ-СИРЗ продемонстрировали существенно более низкий уровень смертности за время наблюдения – 37% и 38% соответственно. При этом Ме отрезка времени от дебюта до смерти составила 35 месяцев для ИЛФ, 54 месяцев для СИРЗ, 55 месяцев для ХГП и 83 месяца для других ИИП. Столь высокий уровень смертности среди больных ИЛФ может быть обусловлен слабой начестью специалистов первичного звена, низкой распространенностью антифибротической терапии и паллиативной помощи в регионе на момент проведения исследования. Значительный возраст пациентов с ИИП, высокая распространенность сопутствующих заболеваний и отрезок времени между началом наблюдения и наступлением смерти, в большинстве случаев превышающий 5 лет, может свидетельствовать в пользу существенного вклада не-ИЗЛ факторов в причину смертности больных из группы ИИП на фоне прогрессирующей ДН. Данные литературы также свидетельствуют о более агрессивном течении нозологий из группы ИИП [161]. Согласно данным коллег из Шанхая, медиана выживаемости для ИЛФ составила 54 месяца, для ИЗЛ-СИРЗ 108 месяцев, а самой низкой была для НКИП – 39 месяцев и НСИП – 25 месяцев. 5-летний уровень выживаемости для ИЗЛ-СИРЗ составил 62%, тогда как для НСИП только 10% [149].

Столь большое расхождение может свидетельствовать о значительной гиподиагностике ИИП, приводящей к быстро ухудшающемуся без адекватной терапии состоянию возрастных пациентов и преждевременной смерти под маской других заболеваний.

Темпы снижения легочной функции были сопоставимы при всех ПФ-ИЗЛ, однако показатели ФВД и газообмена в группе ИЗЛ-СИРЗ были статистически значимо лучше, чем в остальных группах, чем, вероятно, и обусловлен относительно невысокий риск смерти. Напротив, ХГП характеризовался худшими функциональными показателями в сравнении с ИЛФ, однако демонстрировал более плавное прогрессирование и более низкий уровень смертности. Факторами, объединяющим ХГП и ИЗЛ-СИРЗ, являются более молодой возраст и меньшее количество сопутствующих заболеваний в сравнении с ИЛФ и ИИП, что может быть рассмотрено как одни из аспектов более низкой смертности в этих двух группах. Эта гипотеза находит подтверждение в работах коллег, описывающих роль старшего возраста и сопутствующей патологии в качестве одного из предикторов прогрессирования легочного фиброза и неблагоприятного исхода [44, 77]

Подводя итог, можно отметить, что проблема диагностики и лечения ИЗЛ является обширной и разносторонней. Редкость и гетерогенность нозологических единиц из группы ИЗЛ, отсутствие типичных клинических проявлений и низкая информированность врачей различных специальностей делают задачу выявления ИЗЛ по-настоящему сложной. Вместе с тем, своевременно поставленный диагноз оставляет наибольшее поле возможностей для ограниченных на настоящее время терапевтических возможностей.

Эволюция ряда ИЗЛ у части пациентов сопровождается формированием признаков легочного фиброза, при этом большинство больных демонстрирует неблагоприятное течение заболевания с развитием ПЛФ. ИЗЛ с ПЛФ чаще встречается среди больных ХГП, ИЗЛ на фоне ССД и РА, а также при НСИП и НКИП. В случае развития прогрессирующего фиброзирующего течения эволюция ИЗЛ утрачивает свои этиологические и патогенетические особенности, приобретает схожие темпы клинико-функционального прогрессирования и радиологические проявления легочного фиброза. Из этого вытекает неблагоприятный прогноз ПФ-ИЗЛ, сопоставимый с классической моделью ПЛФ – ИЛФ. ПФ-ИЗЛ характеризуются высоким уровнем 5-летней смертности, что подтверждает необходимость настороженности и активного мониторинга клинико-функционального статуса больных и КТВР-динамики в отношении своевременного выявления прогрессирующего фиброзирующего течения различных ИЗЛ и раннего назначения антифибротической терапии при широком спектре ИЗЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Структура ИЗЛ в изучаемой популяции характеризуется широким спектром болезней, существенно варьирующих по частоте. Распространенность ИЗЛ в целом среди взрослого населения г. Иркутска составила 55,91 на 100 тысяч населения, что с учетом характера патологии является достаточно высоким показателем. Наиболее распространенными явились ИЗЛ с известной этиологией (39,2%), среди которых преобладают ИЗЛ-СИРЗ, меньшую долю составляют ИИП (24,2%) и саркоидоз (27,4%), значительно ниже отмечена частота в группе так называемых редких заболеваний (ИХЭП 3,7%, ЛАМ 1,9% и ЛКГ 1,9%). Удельный вес ИЛФ в структуре всех ИЗЛ составил 5,9%.

2. Результаты исследования свидетельствуют о поздней диагностике ИЗЛ у большинства больных. Так, у 43% пациентов на верификацию диагноза потребовалось от 1 до 22 лет после дебюта заболевания. Среди причин поздней диагностики лидируют недооценка клиничко-анамнестических и функциональных данных, отсутствие и/или некорректная интерпретация КТВР легких. Поздняя диагностика способствует формированию ПЛФ, когда заболевание утрачивает свою специфичность, характеризуясь схожими темпами клиничко-функционального прогрессирования, радиологическими проявлениями легочного фиброза и неблагоприятным прогнозом.

3. Саркоидоз продемонстрировал наилучшие клиничко-функциональные показатели, редкость развития ПЛФ и наиболее благоприятный прогноз в сравнении с другими группами ИЗЛ. Напротив, больные ИИП характеризуются наихудшими клиничко-функциональными показателями, коррелирующими с быстрым развитием ЛФ и высокой смертностью.

4. Менее благоприятный – фиброзирующий – вариант ИЗЛ отмечен у 104 пациентов (38,5%), у 62 из них (22,6% от всех ИЗЛ) развился ПЛФ. Частота прогрессирующего течения легочного фиброза существенно меняется при различных ИЗЛ, составляя 100,0% при ИЛФ и меньше при других формах заболеваний: 72,7% у больных ХГП, 33,3% при НКИП, 24,1% при ИЗЛ-СИРЗ, 23,8% при НСИП. Исследование показало прогрессивное ухудшение клиничко-функционального статуса и увеличение смертности у больных различными ИЗЛ по мере развития легочного фиброза и его прогрессирования при максимальных показателях за 5-летний период (100%) у больных ИЛФ.

5. Разработан и ведется городской регистр ИЗЛ, который позволяет проанализировать ошибки в диагностике и ведении больных, провести МДД, систематизировать динамическое

наблюдение и при необходимости получить консультативную помощь федеральных центров, а также своевременно рассмотреть вопрос об оптимизации терапевтической тактики.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения качества диагностики необходимо повышение информированности врачей различных специальностей (терапевтов, пульмонологов, ревматологов, рентгенологов) о принципах обследования и ведения различных нозологий из группы ИЗЛ или при подозрении на них.
2. Целесообразно всем пациентам с персистирующими респираторными симптомами на фоне адекватно проводимого лечения различных заболеваний и/или двусторонней крепитации при аускультации рекомендовать проведение КТВР, функционального обследования и консультацию пульмонолога.
3. Рекомендовать пациентам с СИРЗ регулярное исследование ФВД и динамическое проведение КТВР грудной клетки для своевременного выявления ИЗЛ.
4. Необходимо введение в рутинную клиническую практику проведение МДД, что будет способствовать своевременной и точной диагностике заболевания у пациентов с подозрением на ИЗЛ и позволит оптимизировать стартовый терапевтический алгоритм.
5. Для раннего выявления признаков фиброзирующего течения ИЗЛ и ПЛФ необходимо осуществлять активное динамическое наблюдение за больными ИЗЛ с целью своевременной коррекции терапии. Особенно тщательный мониторинг развития ПЛФ необходимо проводить у пациентов с ИЗЛ с установленной этиологией и ИИП.

**Список сокращений**

- 6-МШТ – шестиминутный шаговый тест  
АД – артериальное давление  
АНФ – антинуклеарный фактор  
АПФ – ангиотензин превращающий фермент  
АРТ – антиретровирусная терапия  
АСС – антисинтетазный синдром  
АТ – антитела  
АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду  
БА – бронхиальная астма  
БАД – биологически активная добавка  
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
БД – база данных  
БПГ – бодиплетизмография  
БШ – болезнь Шегрена  
ВАТС – видеоассистированная торакоскопия  
ВАШ – визуально-аналоговая шкала  
ВГН – верхняя граница нормы  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ГАПЦ – городской аллерго-пульмонологический центр  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГП – гиперчувствительный пневмонит  
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
ДИ – доверительный интервал  
ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония  
ДН – дыхательная недостаточность  
ДСЛ – диффузионная способность легких  
ДПЗЛ – диффузные паренхиматозные заболевания легких  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИГ – индекс Генслера  
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких



ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония  
ИК – индекс курения  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
ИМТ – индекс массы тела  
ИП – интерстициальная пневмония  
ИПАП – интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками  
ИТ – индекс табакокурения  
ИХЭП – идиопатическая хроническая интерстициальная пневмония  
КОП – криптогенная интерстициальная пневмония  
КТ – компьютерная томография  
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз  
ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз  
ЛИИЗЛ – лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких  
ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония  
ЛКГ – лангергансо-клеточный гистиоцитоз  
ЛМ – легочный альвеолярный микролитиаз  
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения  
л/у – лимфоузел  
ЛФ – легочный фиброз  
МДД – мультидисциплинарная дискуссия  
МПА – микроскопический полиангиит  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НИИ – научно-исследовательский институт  
НКИП – неклассифицируемая интерстициальная пневмония  
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОБОП – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией  
ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность  
ОГП – острый гиперчувствительный пневмонит  
ОЕЛ – общая емкость легких  
ОИП – обычная интерстициальная пневмония  
ООЛ – остаточный объем легких  
ОП – организующаяся пневмония

ОсИП – острая интерстициальная пневмония  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду  
ОШ – отношение шансов  
ОЭП – острая эозинофильная пневмония  
ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз  
ПМ/ДПМ – полимиозит/дерматополимиозит  
ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз  
ПФ-ИЗЛ – прогрессирующее фиброзирующее ИЗЛ  
ПФФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип  
РА – ревматоидный артрит  
РБ – респираторный бронхолит  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
РФ – ревматоидный фактор  
СГКС – системные глюкокортикостероиды  
СЗ – сопутствующие заболевания  
СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматические заболевания  
СКВ – системная красная волчанка  
СмСЗСТ – смешанное системное заболевание соединительной ткани  
СРБ – С-реактивный белок  
ССД – системная склеродермия  
ТББ – трансбронхиальная биопсия  
ТБКБ – трансбронхиальная криобиопсия  
ФБС – фибробронхоскопия  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ХБЛ – хирургическая биопсия легкого  
ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХЭП – хроническая эозинофильная пневмония  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
ЭП – эозинофильная пневмония  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ATS – American Thoracic Society

ALAT – Asociación Latinoamericana de Tórax

CI – confidence interval – доверительный интервал

ERS – European Respiratory Society

HR – hazard ratio – отношение рисков

JRS – Japanese Respiratory Society

mMRC – Modified Medical Research Council

O<sub>2</sub> – кислород

OR – odds ratio – отношение шансов

PaO<sub>2</sub> – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

PAS – окрашивание реактивом Шиффа

RR – relative risk – относительный риск

R<sub>tot</sub> – сопротивление дыхательных путей

SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом

## Список литературы

1. Авдеев, С.Н. Гиперчувствительный пневмонит / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 88-99. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99.
2. Аверьянов, А.В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк, Е.А. Коган; под ред. А.В. Аверьянова. – Москва: ООО «Издательство «Медицинской информационное агентство», 2016. – 248 с.: ил.
3. Анаев, Э.Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению / Э.Х. Анаев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №3. – С. 84-91. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000399.
4. База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет / А.А. Визель, Г.Р. Шакирова, И.Ю. Визель [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 5. – С. 291-298. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-055.
5. Болотова, Е.В. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе / Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко, В.А. Порханов // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 41-44. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44.
6. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, Национальная вирусологическая ассоциация: Утв. Минздравом России, 2020. ID:79. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1).
7. Гиперчувствительный пневмонит: клинические рекомендации / Российское респираторное общество, 2022. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/GP\\_2022.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/GP_2022.pdf).
8. Гранулематоз с полиангиитом в практике врача-пульмонолога / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк, М.С. Марченкова // Практическая пульмонология. – 2020. – №2. – С. 64-70.
9. Идиопатический легочный фиброз: клинические рекомендации / Российское Респираторное Общество: Утв. Минздравом России, 2021. ID:677. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/677\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/677_1).
10. Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины: междисциплинарное учебное пособие для врачей / Н.И. Брико, А.Ю. Бражников, Е.В. Кирьянова [и др.]; под общей редакцией академика РАН, профессора Н.И. Брико. – Москва: Ремедиум Приволжье, 2019. – 288 с.
11. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.] //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.

12. Нашатырева, М. С. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск) / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 740–747. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747.

13. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов: Утв. Минздравом России, 2022. ID:735. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/735\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/735_1).

14. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации / С.Ю. Чикина, А.В. Черняк, З.М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 173-183. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183.

15. Респираторная медицина: руководство: в 3т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2017. – Т. 1. – 640 с.: ил.

16. Саркоидоз: клинические рекомендации / Российское респираторное общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Педиатрическое респираторное общество: Утв. Минздравом России, 2022. ID:736. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/736\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/736_1).

17. Трофименко, И.Н. Поражение легких при анкилозирующем спондилите / И.Н. Трофименко, М.С. Нашатырева, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 97-102. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102.

18. Трофименко, И. Н. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 604-611. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611.

19. Федеральная служба государственной статистики: сайт. – 1999. – URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282> (дата обращения 11.02.2021).

20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов / Л.В. Артемова, Н.В. Баскова, Т.Б. Бурмистрова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – №1. – С. 36-48.

21. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения / А.А. Визель, Ю.Ю. Горблянский, М.М. Илькович [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – №1. – С. 61-72.

22. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов / С.Н. Авдеев, С.Ю. Чикина, И.Е. Тюрин [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 505-510. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.

23. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 3-7.
24. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark / C. Hyldgaard, O. Hilberg, A. Muller, E. Bendstrup // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108, № 5. – P. 793-799. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
25. Adegunsoye, A. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice / A. Adegunsoye, C. J. Ryerson // *Clin. Chest Med.* – 2021. – Vol.42, № 2. – P. 251-261. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.002.
26. Alhamad, E.H. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study / E. H. Alhamad // *Ann. Thorac. Med.* – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 33-37. doi: 10.4103/1817-1737.105717.
27. Allen, J. Eosinophilic pneumonias / J. Allen, M. Wert // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 1455-1461. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.011.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / American Thoracic Society, European Respiratory Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 2. – P. 277-304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
29. An algorithmic approach to the interpretation of diffuse lung disease on chest CT imaging: a theory of almost everything / J. F. Gruden, D. P. Naidich, S. C. Machnicki [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157, № 3. – P. 612-635. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.017.
30. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia / Y. Zhang, N. Li, Q. Li [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 12: 763. doi: 10.21037/atm-20-4490.
31. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / K. C. Meyer, G. Raghu, R. P. Baughman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 9. – P. 1004–1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
32. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 6. – P. 733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
33. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H. R. Collard, J. J. Egan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 6. – P. 788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.

34. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / A. Fischer, K. M. Antoniou, K. K. Brown [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 4. – P. 976-987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015.
35. Antifibrotic drug use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis data from the IPF-PRO registry / M. L. Salisbury, C. S. Conoscenti, D. A. Culver [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1413–1423. doi: 10.1513/AnnalsATS.201912-880OC.
36. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality / C. Hyldgaard, O. Hilberg, A. B. Pedersen // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, №10. – P. 1700-1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
37. Assayag, D. Determining respiratory impairment in connective tissue disease-associated interstitial lung disease / D. Assayag, C.R. Ryerson // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 213-223. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.003.
38. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia / J. Sellarés, F. Hernández-González, C. M. Lucena [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 5. – P. 1-5. doi: 10.1097/MD.0000000000002573.
39. Australasian interstitial lung disease registry (AILDR): objectives, design and rationale of a bi-national prospective database / I. Moore, J. Wrobel, J. Rhodes [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 20, № 1: 257. doi: 10.1186/s12890-020-01297-2.
40. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey / G. P. Cosgrove, P. Bianchi, S. Danese, D. J. Lederer // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18, № 9. doi: 10.1186/s12890-017-0560-x.
41. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry / H. E. Jo, I. Glaspole, C. Grainge [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 49, №2: 1601592. doi: 10.1183/13993003.01592-2016.
42. British Lung Foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders / J. R. Hurst, N. Verma, D. Lowe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 938-945. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.021.
43. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis / M. Thillai, C. P. Atkins, A. Crawshaw [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76, № 1. – P.4-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214348.
44. Characterizing health outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis using US health claims data / K. M. Mortimer, D. B. Bartels, N. Hartmann [et al.] // *Respiration*. – 2020. – Vol. 99, № 2. – P. 108-118. doi: 10.1159/000504630.

45. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia / Y.H. Cho, E.J. Chae, J.W. Song [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 2722-2730. doi: 10.1007/s00330-019-06651-5.
46. Choi, S.I. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 4. Cryptogenic Organizing Pneumonia / S. I. Choi, W. J. Jung, E. J. Lee // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2021. – Vol. 84, № 3. – P. 171-175. doi: 10.4046/trd.2021.0025.
47. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives / M. Crowe, D. Robinson, M. Sagar [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2019. – №15. – P. 397-403. doi: 10.2147/TCRM.S157882.
48. Chugh, K., Transbronchial biopsy vs. bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease / K. Chugh, S. Jatwani S. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 3–8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000847.
49. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology / G. Sambataro, F. Ferro, M. Orlandi [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, № 2. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102447.
50. Clinical significance of self-reported cough intensity and frequency in patients with interstitial lung disease: A cross-sectional study / R. Sato, T. Handa, H. Matsumoto [ et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2019. – Vol. 19, № 1: 247. doi: 10.1186/s12890-019-1012-6.
51. Comparison of lymphocyte immune phenotypes in bronchoalveolar lavage of non-smoking patients with sarcoidosis and other interstitial lung diseases / E. Novosadova, Z. Navratilova, M. Ordeltova [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 2287–2296. doi: 10.21037/jtd.2019.06.05.
52. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management / H. Yoo, T. Hino, J. Han [et al.] // *Eur. J. Radiol. Open.* – 2020. – № 8: 100311. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100311.
53. Copeland, C. Management of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD) / C. R. Copeland, L. H. Lancaster // *Front. Med.* – 2021. – № 8: 743977. doi: 10.3389/fmed.2021.743977.
54. Cottin, V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review / V. Cottin // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 245-58. doi: 10.1111/resp.12588.
55. Cottin, V. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) / V. Cottin, K.K. Brown // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, №1. – P. 13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.
56. Cryptogenic organizing pneumonia: evolution of morphological patterns assessed by HRCT / F. Tiralongo, M. Palermo, G. Distefano [et al.] // *Diagnostics.* – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 262. doi: 10.3390/diagnostics10050262.



57. Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management of smoking-related interstitial lung diseases / A. Kumar, S. V. Cherian, R. Vassallo [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 394-408. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.023.
58. Current monitoring and treatment of progressive fibrosing interstitial lung disease: a survey of physicians in Japan, the United States, and the European Union / A. Takizawa, M. Kamita, Y. Kondoh [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 327-339. doi: 10.1080/03007995.2020.1860920.
59. Danve, A. Thoracic manifestations of ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, and relapsing polychondritis / A. Danve // *Clin. Chest Med.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 599-608. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.006.
60. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis / F. F. Rahaghi, R. P. Baughman, L. A. Saketkoo [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2020. – Vol. 29, № 155. – P. 190146. doi: 10.1183/16000617.0146-2019.
61. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study / L. K. Troy, C. Grainge, T. J. Corte [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 171–181. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30342-X.
62. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype / Y. Inoue, R. J. Kaner, J. Guiot [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 2. – P. 646-659. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.037.
63. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, C. J. Ryerson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 3. – P. E36–E69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
64. Diagnostic test interpretation and referral delay in patients with interstitial lung disease / D. Pritchard, A. Adegunsoye, E. Lafond [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 253. doi: 10.1186/s12931-019-1228-2.
65. Diagnostic utility of surgical lung biopsies in elderly patients with indeterminate interstitial lung disease / L. T. Vaszar, B. T. Larsen, K. L. Swanson [et al.] // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 517–511. doi: 10.1111/resp.13223.
66. Diagnostic yield and safety of cryoprobe transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung diseases: Systematic review and meta-analysis / S. Dhooria, I. S. Sehgal, A. N. Aggarwal [et al.] // *Respir. Care*. – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 700-712. doi: 10.4187/respcare.04488.
67. Disease burden and variability in sarcoidosis / A. K. Gerke, M. A. Judson, Y. C. Cozier [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, Supplement\_6. – P. S421-S428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-564OT.

68. Disease severity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional analysis of the IPF-PRO registry / E.C. O'Brien, A.S. Hellkamp, M. L. Neely [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 157, № 5. – P. 1188-1198. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.042.
69. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? / V. Navaratnam, N. Ali, C. J. P. Smith [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, № 12. – P. 1925-30. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.015.
70. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review / S. Skeoch, N. Weatherley, A. J. Swift [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 10. – P. 356. doi: 10.3390/jcm7100356.
71. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study / L. J. De Sadeleer, F. Hermans, E. De Dycker [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 14. doi: 10.3390/jcm8010014.
72. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial / K. B. Highland, O. Distler, M. Kuwana [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 96-106. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1.
73. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey / B. Musellim, G. Okumus, E. Uzaslan [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 55–62. doi: 10.1111/crj.12035.
74. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis / E. R. Fernández Pérez, A. M. Kong, K. Raimundo [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 460–469. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
75. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece / A. Karakatsani, D. Papakosta, A. Rapti [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 103, № 8. – P. 1122–1129. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
76. Eurostat Statistics Explained: сайт. – URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality\\_and\\_life\\_expectancy\\_statistics#Life\\_expectancy\\_at\\_birth](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics#Life_expectancy_at_birth) (дата обращения 29.04.2022).
77. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns / V. Cottin, L. Wollin, A. Fischer [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 28, № 151: P. 180100. – doi:10.1183/16000617.0100-2018.
78. Fischer, A. Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease / A. Fischer, J.S. Lee, V. Cottin // *Respiration*. – 2015. – Vol. 90, № 3. – P. 177-184. doi: 10.1159/000440665.
79. Flaherty, K.R. Nonspecific interstitial pneumonia / K. R. Flaherty, F. J. Martinez // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 652-8. doi: 10.1055/s-2006-957336.
80. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis / T. M. Maher, E. Bendstrup, L. Dron [et al.] // *Respir. Res.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 197. doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.
81. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M.

- Naghavi, H. Wang, R. Lozano [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9963. – P. 117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
82. Goussard, P. HIV-related chronic lung disease in adolescents: are we prepared for the future? / P. Goussard, R.P. Gie // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 11, № 12. – P. 969-975. doi: 10.1080/17476348.2017.1386562.
83. Guler, S. A. Frailty in patients with interstitial lung disease / S. A. Guler, C.J. Ryerson // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 449-456. doi: 10.1097/MCP.0000000000000692.
84. Guler, S.A. Interstitial lung disease in 2020: a history of progress / S. A. Guler, T. J. Corte // *Clin. Chest Med.* – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 229-239. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.001.
85. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease a systematic review and meta-analysis / S. A. Guler, K. Ellison, M. Algamdi [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 854-863. doi: 10.1513/AnnalsATS.201801-067OC.
86. High resolution computed tomography patterns in interstitial lung disease (ILD): prevalence and prognosis / R. F. Almeida, G. Watte, E. Marchiori [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – e20190153. doi: 10.36416/1806-3756/e20190153.
87. Histology of interstitial lung disease in common variable immune deficiency / F. Dhalla, D. J. Mac Lochlainn, H. Chapel, S. Y. Patel // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – 605187. doi: 10.3389/fimmu.2020.605187.
88. Hospitalisation patterns of patients with interstitial lung disease in the light of comorbidities and medical treatment - a German claims data analysis / J. Wälscher, S. Witt, L. Schwarzkopf, M. Kreuter // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 73. doi: 10.1186/s12931-020-01335-x.
89. HRCT Patterns of Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review / G. Distefano, L. Fanzone, M. Palermo [et al.] // *Diagnostics.* – 2020. – № 10. – 244. doi: 10.3390/diagnostics10040244.
90. Hypersensitivity pneumonitis / U. Costabel, Y. Miyazaki, A. Pardo [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 65. doi: 10.1038/s41572-020-0191-z.
91. Hypersensitivity pneumonitis: antigen diversity and disease implications / R. Nogueiraa, N. Melob, H. N. E. Bastos [et al.] // *Pulmonology.* – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 97-108. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003.
92. Hypersensitivity pneumonitis radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory / M. L. Salisbury, T. Gu, S. Murray [et al.] // *Chest.* – 2019. – Vol. 155, № 4. – P. 699-711. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
93. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project / W. D. Travis, G. Hunninghake, T. E. King Jr. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 12. – P. 1338-47. doi: 10.1164/rccm.200611-1685OC.

94. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 9. – P. e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
95. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
96. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients / E. Eliadou, J. Moleiro, D. G. Ribaldone [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 480-489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz165.
97. Interstitial lung abnormalities in people with HIV infection and uninfected controls / A. Ronit, T. Benfield, J. Lundgren [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 221, № 12. – P. 1973-1977. doi: 10.1093/infdis/jiaa047.
98. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases / I. Mira-Avendano, A. Abril, C. D. Burger [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – Vol. 94, № 2. – P. 309-325. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002.
99. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis / M. A. Alba, L. F. Flores-Suárez, A. G. Henderson [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2017. – Vol. 16, № 7. – P. 722-729. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.008.
100. Interstitial lung disease in India results of a prospective registry / S. Singh, B. F. Collins, B. B. Sharma [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 6. – P. 801–813. doi: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
101. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis / J. U. Lim, B. M. Gil, H. S. Kang [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 120. doi: 10.1186/s12890-019-0868-9.
102. Jeganathan, N. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment / N. Jeganathan, M. Sathanathan // *Lung.* – 2020. – Vol. 198, № 5. – P. 735–759. doi: 10.1007/s00408-020-00383-w.
103. Jeganathan, N. Mortality trends of idiopathic pulmonary fibrosis in the United States from 2004 through 2017 / N. Jeganathan, R. A. Smith, M. Sathanathan // *Chest.* – 2021. – Vol. 159, № 1. – P. 228-238. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.016.
104. Jouneau, S. Pulmonary alveolar proteinosis / S. Jouneau, C. Ménard, M. Lederlin // *Respirology.* – 2020. – № 25. – P. 816-826. doi: 10.1111/resp.13831.
105. Kahlmann, V. Managing fatigue in patients with interstitial lung disease / V. Kahlmann, C. C. Moor, M. S. Wijsenbeek // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, № 5. – P. 2026–2033. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.047.

106. Kanathur, N. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis / N. Kanathur, T. Lee-Chiong // *Clin. Chest Med.* – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 547–54. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.002.
107. Kapnadak, S. G. Lung transplantation for interstitial lung disease / S. G. Kapnadak, G. Raghu // *Eur. Respir. Rev.* – 2021. – Vol. 30, № 161. – P. 210017. doi: 10.1183/16000617.0017-2021.
108. Kebbe, J. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy / J. Kebbe, T. Abdo // *J. Thorac Dis.* – 2017. – Suppl. 10. – P. S996-S1010. doi: 10.21037/jtd.2017.06.39.
109. King T.E. Role of lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease / T.E. King, R. Raj. – Текст: электронный // *UpToDate.* – URL: <https://www.uptodate.com/contents/role-of-lung-biopsy-in-the-diagnosis-of-interstitial-lung-disease/print> (дата обращения: 05.07.2022).
110. Kolb, M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases / M. Kolb, M. Vašáková // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 57. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1.
111. Koo, S.-M. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view / *Korean J. Intern. Med.* – Vol. 32, № 4. – P. 600-610. doi: 10.3904/kjim.2016.212.
112. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: Part 1. Introduction / S. W. Park, A. R. Baek, H. L. Lee [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2019. – Vol. 82, № 4. – P. 269-276. doi: 10.4046/trd.2018.0090.
113. Kouranos, V. Why do people die from pulmonary sarcoidosis? / V. Kouranos, A. Wells, S. Walsh // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 527-535. doi: 10.1097/MCP.0000000000000499.
114. Knudsen, L. Tissue remodelling in pulmonary fibrosis / L. Knudsen, C. Ruppert, M. Ochs // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367, № 3. – P. 607-626. doi: 10.1007/s00441-016-2543-2.
115. Leone, P.M. Current diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis / P.M. Leone, L. Richeldi // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2020. – Vol. 83, №2. – P. 122-131. doi: 10.4046/trd.2020.0012.
116. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis / I. Ojanguren, F. Morell, M.-A. Ramón [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 944-952. doi: 10.1111/all.13692.
117. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: The RENIA study / J. L. López-Campos, E. Rodríguez-Becerra [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 155–61. doi: 10.1023/b:ejep.0000017660.18541.83.
118. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease / J. M. Oldham, C. T. Lee, Z. Wu [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Vol. 59, № 6. – P. 2101396. doi: 10.1183/13993003.01396-2021.
119. Lymphangioliomyomatosis: a clinical review / A. M. O'Mahony, E. Lynn, D. J. Murphy [et al.] // *Breathe.* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 200007. doi: 10.1183/20734735.0007-2020.
120. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review / J. J. Swigris, G. J. Berry, T. A. Raffin, W. G. Kuschner // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 6. – P. 2150-2164. doi: 10.1378/chest.122.6.2150.

121. Maghraoui, A. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review / *Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 965956. doi: 10.1155/2012/965956.
122. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry / J. Behr, M. Kreuter, M. M. Hoepfer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 186-196. doi: 10.1183/09031936.00036815.
123. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis / M. Elhai, C. Meune, M. Boubaya [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 11. – P. 1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
124. Massart, A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease / A. Massart, D. P. Hunt // *Am. J. Med.* – 2020. – Vol. 133, № 1. – P. 39-43. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.007.
125. Mathai, S. C. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease / S. C. Mathai, S. K. Danoff // *BMJ.* – 2016. – № 352. – P. h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819.
126. Meta-analysis of the radiological and clinical features of Usual Interstitial Pneumonia (UIP) and Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP) / L. Ebner, S. Christodoulidis, T. Stathopoulou [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0226084. doi: 10.1371/journal.pone.0226084.
127. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment / G. E. Fragoulis, E. Nikiphorou, J. Larsen [et al.] // *Front. Med.* – 2019. – № 6. – P. 238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.
128. Mittoo, S. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus / S. Mittoo, C. D. Fell // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 249-54. doi: 10.1055/s-0034-1371537.
129. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S. L. F. Walsh, A. U. Wells, S. R. Desai [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 7. – P. 557–565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
130. Multidisciplinary approach in the early detection of undiagnosed connective tissue diseases in patients with interstitial lung disease: a retrospective cohort study / C. Tirelli, V. Morandi, A. Valentini [et al.] // *Front. Med.* – 2020. – № 7. – P. 1-11. doi: 10.3389/fmed.2020.00011.
131. National registry of interstitial lung disease from Pakistan / A. B. S. Zubairi, M. Ansarie, T. Mahmud [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. e14684. doi: 10.7759/cureus.14684.
132. Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion / T. Fujisawa, K. Mori, M. Mikamo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – P. 1802243. doi: 10.1183/13993003.02243-2018.
133. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders / P. Panagopoulos, A. Goules, A. M. Hoffmann-Vold [et al.] // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2021. – № 13. – P. 1759720X211037519. doi: 10.1177/1759720X211037519.

134. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases / V. Cottin, L. Richeldi, I. Rosas [et al.] // *Respir. Res.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 84. doi: 10.1186/s12931-021-01668-1.
135. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases / K. R. Flaherty, A. U. Wells, V. Cottin [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, № 18. – P. 1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
136. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause / H. Nunes, K. Schubel, D. Piver [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 746-55. doi: 10.1183/09031936.00148613.
137. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management / F. X. McCormack, N. Gupta, G. R. Finlay [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – Vol 194, № 6. – P. 748–76. doi: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
138. Palliative care in interstitial lung disease: living well / M. Kreuter, E. Bendstrup, A-M Russell [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 968–980. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30383-1.
139. Panchabhai, T.S. Lymphocytic Interstitial Pneumonia / T. S. Panchabhai, C. Farver, K. B. Highland // *Clin. Chest Med.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 463-74. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.009.
140. Patient gender bias on the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / D. Assayag, J. Morisset, K. A. Johansson [et al.] // *Thorax.* – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 407-412. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213968.
141. Patient registries: an underused resource for medicines evaluation: operational proposals for increasing the use of patient registries in regulatory assessments / P. McGettigan, C. A. Olmo, K. Plueschke [et al.] // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42, № 11. – P. 1343–1351. doi: 10.1007/s40264-019-00848-9.
142. Patient reported experiences and delays during the diagnostic pathway for pulmonary fibrosis: a multinational european survey / I. G. van der Sar, S. Jones, D. L. Clarke [et al.] // *Front. Med.* – 2021. – № 8. – P. 711194. doi: 10.3389/fmed.2021.711194.
143. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial / J. Behr, A. Prasse, M. Kreuter // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 476–486. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.
144. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial / T.M. Maher, T.J. Corte, A. Fischer [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.

145. Pope, M.H. Bernardino Ramazzini: the father of occupational medicine / M.H. Pope // *Spine*. – 2004. – Vol. 29, № 20. – P. 2335-8. doi: 10.1097/01.brs.0000142437.70429.a8.
146. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease / J. Jacob, N. Hirani, C. H. M. van Moorsel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018.
147. Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia / T. Moua, A. C. Zamora Martinez, M. Baqir [et al.] // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 154. doi: 10.1186/s12931-014-0154-6.
148. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review / T. A. Winstone, D. Assayag, P. G. Wilcox [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 2. – P. 422-436. doi: 10.1378/chest.13-2626.
149. Predictors of mortality in progressive fibrosing interstitial lung diseases / X. Chen, J. Guo, D. Yu [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2021. – № 12. – P. 754851. doi: 10.3389/fphar.2021.754851.
150. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease / D. Assayag, M. Lubin, J. S. Lee [et al.] // *Respirology*. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 493-500. doi: 10.1111/resp.12234.
151. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis / S. I. Nihtyanova, B. E. Schreiber, V. H. Ong [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 1625-1635. doi: 10.1002/art.38390.
152. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases / V. Cottin, N. A. Hirani, D. L. Hotchkin [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27, № 150. – P. 180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018.
153. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis / C. McCarthy, R. Avetisyan, B. C. Carey [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 129. doi: 10.1186/s13023-018-0846-y.
154. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis / A. L. Olson, P. Patnaik, N. Hartmann [et al.] // *Adv. Ther.* – 2021. – Vol.38, № 7. – P. 4100-4114. doi: 10.1007/s12325-021-01786-8.
155. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris / B. Duchemann, I. Annesi-Maesano, C. J. de Naurois [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 1602419. doi: 10.1183/13993003.02419-2016.
156. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis / C. He, Z. Chen, S. Liu [et al.] // *Int. J. of Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 23, № 8. – P. 1009–18. doi: 10.1111/1756-185X.13881.



157. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study / R. Gunnarsson, T. M. Aaløkken, Ø. Molberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 12. – P. 1966–72. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201253.
158. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis from 2000 to 2020 / K-Y Sun, Y. Fan, Y-X Wang [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2021. – Vol. 51, № 1. – P. 175–191. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.009.
159. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease / J. H. Fisher, S. Shapera, T. To [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 1801164. doi: 10.1183/13993003.01164-2018.
160. Prognostic factors and disease behaviour of pathologically proven fibrotic non-specific interstitial pneumonia / H. Yamakawa, H. Kitamura, T. Takemura [et al.] // *Respirology.* – 2018. – Vol. 23, № 11. – P. 1032-1040. doi: 10.1111/resp.13313.
161. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study) / M. Nasser, S. Larrieu, S. Si-Mohamed [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, № 2. – P. 2002718. doi: 10.1183/13993003.02718-2020.
162. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities / P. M. George, P. Spagnolo, M. Kreuter [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 925-934. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
163. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome / B. S. Kwon, J. Choe, E. J. Chae [et al.] // *Respir. Res.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 282. doi: 10.1186/s12931-021-01879-6.
164. Pulmonary Alveolar Microlithiasis – A Review / A. Enemark, Å. L. M. Jönsson, S. Kronborg-White, E. Bendstrup // *Yale J. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 94, № 4. – P. 637-644.
165. Pulmonary alveolar proteinosis / B. C. Trapnell, K. Nakata, F. Bonella [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 16. doi: 10.1038/s41572-019-0066-3.
166. Pulmonary involvement in long-term mixed connective tissue disease: functional trends and imaging findings after 10 years / L. Kawano-Dourado, B. G. Baldi, F. U. Kay [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 234–240.
167. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis / B. Shaw, M. Borchers, D. Zander, N. Gupta // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 269-279. doi: 10.1055/s-0039-1700996.
168. Pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung diseases: correlates of success / G. Brunetti, A. Malovini, M. Maniscalco [et al.] // *Respir. Med.* – 2021. – № 185. – P. 106473. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106473.
169. Ramachandraiah, V. Pulmonary sarcoidosis: an update / V. Ramachandraiah, W. Aronow, D. Chandy // *Postgrad. Med.* – 2017. – Vol. 129, № 1. – P. 149–158. doi: 10.1080/00325481.2017.1251818.

170. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases / M. Gagliardi, D. V. Berg, C.-E. Heylen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – № 11. – P. 23988. doi: 10.1038/s41598-021-03481-8.
171. Real-life study of mepolizumab in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia / E. Brenard, C. Pilette, C. Dahlqvist [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol. 198, № 2. – P. 355-360. doi: 10.1007/s00408-020-00336-3.
172. Recent advances in the diagnosis and management of interstitial pneumonia with autoimmune features: the perspective of rheumatologists / H. K. Min, S. H. Kim, S. H. Lee, H.R. Kim // *Korean J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 515-526. doi: 10.3904/kjim.2020.443.
173. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders / M. Thomeer, M. Demedts, K. Vandeurzen [et al.] // *Acta Clin. Belg.* – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 163–72. doi: 10.1179/acb.2001.026.
174. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease long-term outcome / J. Portnoy, K. L. Veraldi, M. I. Schwarz [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 664-671. doi: 10.1378/chest.06-1885.
175. *Respiratory Epidemiology* / [I. Annesi-Maesano et al.]; edited by T. Welte. – European Respiratory Society Monograph, 2014. – 273 p.
176. Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis / Y. Levi, L. Israel-Shani, M. Kuchuk [et al.]. – Текст: электронный // *The Journal of Rheumatology.* – 2018. – URL: <http://www.jrheum.org/content/early/2018/08/10/jrheum.171314> (дата обращения: 12.05.2022).
177. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management / Y. Dai, W. Wang, Y. Yu, S. Hu // *Clin. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 1211-1220. doi: 10.1007/s10067-020-05320-z.
178. Riccò, M. Hypersensitivity pneumonia and HIV infection in occupational settings: a case report from northern Italy / M. Riccò, A. Vignali, M. Pesci // *Acta Biomed.* – 2019. – Vol. 90, № 3. – P. 331-335. doi: 10.23750/abm.v90i3.7538.
179. Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study / W.-Il Choi, S. Dauti, H. J. Kim [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 96. doi: /10.1186/s12890-018-0660-2.
180. Rivera-Ortega, P. Interstitial lung diseases in developing countries / P. Rivera-Ortega, M. Molina-Molina // *Ann. Glob. Health.* – 2019. – Vol. 85, № 1. – P. 4. doi: 10.5334/aogh.2414.
181. Role of thoracic imaging in the management of lymphangiomyomatosis / P. Crivelli, R. E. Ledda, S. Terraneo [et al.] // *Respir. med.* – 2019. – № 157. – P. 14-20. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.013.
182. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden / E. V. Arkema, J. Grunewald, S. Kullberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol 48, № 6. – P. 1690-1699. doi: 10.1183/13993003.00477-2016.

183. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: evolutionary changes and prognostic determinants / M. P. Chung, B. D. Nam, K. S. Lee [et al.] // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 325-330. doi: 10.1111/resp.13188.
184. Sex and gender in interstitial lung diseases / L. Kawano-Dourado, M. K. Glassberg, D. Assayag [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2021. – Vol. 30, № 162. – P. 210105. doi: 10.1183/16000617.0105-2021.
185. Sex-based differences in autoimmune diseases / E. Ortona, M. Pierdominici, A. Maselli [et al.] // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 2016. – Vol. 52, № 2. – P. 205-12. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_12.
186. Smoking associated interstitial lung disease: update and review / Y. T. Dawod, N. E. Cook, W. B. Graham [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 8. – P. 825-834. doi: 10.1080/17476348.2020.1766971.
187. Spectrum of interstitial lung disease from a tertiary care hospital in Karachi / A. B. S. Zubairi, M. Hassan, T. Shahzad // *J. Pak. Med.* Vol. 67, № 7. – P. 1065-1069.
188. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511-22. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
189. Statdata.ru: сайт. – URL: [http://www.statdata.ru/spg\\_reg\\_rf](http://www.statdata.ru/spg_reg_rf) (дата обращения 05.03.2022).
190. Statista.com: сайт. – URL: <https://www.statista.com/statistics/263731/life-expectancy-of-men-in-the-united-states/> (дата обращения 29.04.2022).
191. Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases / R. Raj, K. Raparia, D. A. Lynch, K. K. Brown // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 5. – P. 1131–1140. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.019.
192. Suzuki, Y. Eosinophilic pneumonia: a review of the previous literature, causes, diagnosis, and management / Y. Suzuki, T. Suda // *Allergol. Int.* – 2019. – Vol. 68, № 4. – P. 413–419. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.006.
193. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review / S. Carvajalino, C. Reigada, M. J. Johnson [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol.18, № 1. – P. 78. doi: 10.1186/s12890-018-0651-3.
194. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival / C. A. Newton, J. M. Oldham, B. Ley [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 1801641. doi: 10.1183/13993003.01641-2018.
195. Teoh, A.K.Y. Nonspecific interstitial pneumonia / A. K. Y. Teoh, T. J. Corte // *Semin in Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 184–201. doi: 10.1055/s-0040-1708499.
196. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK / T. Simpson, S. L. Barratt, P. Beirne [et al.] // *Eur Respir. J.* – 2021. – Vol 58, № 1. – P. 210-221. doi: 10.1183/13993003.00221-2021.

197. The epidemiology of interstitial lung diseases / D. B. Coultas, R. E. Zumwalt, W. C. Black, R. E. Sobonya // *Am. J. Respir and Critical Med.* – 1994. – Vol. 150, № 4. – P. 967-972. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
198. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research / J. B. Lilleker, J. Vencovsky, G. Wang [et al.] // *Ann. Rheum Diseases.* – 2018. – Vol. 77, № 1. – P. 30-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211868.
199. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis / A. Guenther, E. Krauss, S. Tello [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 141. doi: 10.1186/s12931-018-0845-5.
200. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study / J. B. Kornum, S. Christensen, M. Grijota [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2008. – № 8. – P. 24. doi: 10.1186/1471-2466-8-24.
201. The interstitial lung disease spectrum under a uniform diagnostic algorithm: a retrospective study of 1,945 individuals / B. Guo, L. Wang, S. Xia [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 3688–3696. doi: 10.21037/jtd-19-4021.
202. The Mayo clinic histiocytosis working group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease / G. Goyal, J. R. Young, M. J. Koster [et al.] // *Mayo Clin Proc* – 2019. – Vol. 94, № 10. – P. 2054-2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
203. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study / A. Tazi, C. de Margerie, J. M. Naccache [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2015. – № 10. – P. 30. doi: 10.1186/s13023-015-0249-2.
204. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases / K. K. Brown, F. J. Martinez, S. L. F. Walsh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2000085; DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.
205. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement / P. D. Blanc, I. Annesi-Maesano, J. R. Balmes [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199, № 1. – P. 1312-1334. doi: 10.1164/rccm.201904-0717ST.
206. The place of high-resolution computed tomography imaging in the investigation of interstitial lung disease / F. Jeny, P.-Y. Brillet, Y.-W. Kim [et al.] // *Expert Rev. Respir Med.* – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 79-94. doi: 10.1080/17476348.2019.1556639.
207. The pulmonary fibrosis foundation patient registry. rationale, design, and methods / B.R. Wang, R. Edwards, E.A. Freiheit [et al.] // *Ann. Am. Thorac Soc.* – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 1620-1628. doi: 10.1513/AnnalsATS.202001-035SD.

208. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease / L. Hagmeyer, D. Theegarten, J. Wohlschläger [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 589-595. doi: 10.1111/crj.12261.
209. Time to diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the IPF-PRO Registry / L. D. Snyder, C. Mosher, C. H. Holtze [et al.] // *BMJ Open Respir. Res.* – 2020. – Vol. 7, № 1 – P. e000567. doi:10.1136/bmjresp-2020-000567.
210. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis / E. C. Harknett, W. Y. C. Chang, S. Byrnes [et al.] // *Q. J. Med.* – 2011. – Vol. 104, № 11. – P. 971-979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116.
211. Usual interstitial pneumonia in an HIV infected patient / M. Cao, R. D. Achcar, J. H. Chung, J. J. Solomon // *Am. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 352, № 6. – P. 652-653. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.003.
212. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with interstitial lung disease / T. N. Adams, K. Batra, L. Silhan [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol 198, № 5. – P. 803-810. doi: 10.1007/s00408-020-00389-4.
213. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organising pneumonia from community-acquired pneumonia / A. Ito, T. Ishida, H. Tachibana [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 57, № 10. – P. 1632-1637. doi: 10.1515/cclm-2019-0175.
214. Vassallo, R. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis / R. Vassallo, S. Harari, A. Tazi // *Thorax.* – 2017. – № 72. – P. 937-945. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210125.
215. Węclawek, M. Imaging methods for pulmonary sarcoidosis / M. Węclawek, D. Ziora, D. Jastrzębski // *Adv. Respir. Med.* – 2020. – Vol.88, №1 – P. 18-26. doi: 10.5603/ARM.2020.0074.
216. Weight loss as a predictor of mortality in patients with interstitial lung disease / J. Pugashetti, J. Graham, N. Boctor [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 1801289. doi: 10.1183/13993003.01289-2018.
217. Wells, A.U. Nonspecific interstitial pneumonia: time to be more specific? / A. U. Wells, V. Cottin // *Curr. Opin. in Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 450-5. doi: 10.1097/MCP.0000000000000302.
218. Wijsenbeek, M. Spectrum of fibrotic lung diseases / M. Wijsenbeek, V. Cottin // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 10. – P. 958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230.
219. Yang, Y. Concomitant pulmonary sarcoidosis and HIV infection: a case report / Y. Yang, Y. Cheng, C. Wang // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98, № 26. – P. e16210. doi: 10.1097/MD.00000000000016210.