

На правах рукописи

**Нашатырева Мария Сергеевна**

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

3.1.29 – Пульмонология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск

2022

Работа выполнена в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Трофименко Ирина Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Демко Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

**Киняйкин Михаил Федорович**, кандидат медицинских наук, доцент института терапии и инструментальной диагностики, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится 2 марта 2023 года в 12 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** 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 (Travis W.D., 2013).

В большинстве случаев симптомы поражения легких, данные объективного исследования, рутинные лабораторные методы и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) неспецифичны для конкретной нозологической формы (Carvajalino S., 2018; Sato R., 2019; Jouneau S., 2020), 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 (Travis W.D., 2013; Adegunsoye A., 2021). 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 клинико-функциональных, рентгенологических, а нередко и морфологических характеристик групп ИЗЛ и отдельных заболеваний, способствующих дифференциальной диагностике, приобретает особую значимость (Park S.W., 2019; Gruden J.F., 2020; Guo B., 2020). Кроме того, верификация конкретной нозологии и динамическое наблюдение способствуют своевременному выявлению прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), который отличается быстрым и неуклонным прогрессированием заболевания, не отвечающим на общепринятую терапию ИЗЛ и приводящим к значительному снижению качества жизни, быстрой инвалидизации больных и преждевременной смертности (Авдеев С.Н., 2021; Cottin V., 2019; Raghu G., 2022). Диагностика ИЗЛ вызывает затруднения у клиницистов различных специальностей, что часто приводит к задержке правильного диагноза, несвоевременности адекватной терапии, способствует прогрессирующему течению заболевания и неблагоприятному прогнозу (Болотова Е.В., 2015; Cosgrove G.P., 2018).

**Степень разработанности темы.** В настоящее время интерес мировой медицинской общественности к диагностике и лечению ИЗЛ 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% (Naghavi M., 2015). Вместе с тем, приводимые в литературе немногочисленные данные о распространенности и структуре ИЗЛ существенно различаются (Duchemann B., 2017; Singh S., 2017; Чикина С.Ю., 2020). Гетерогенность по

ряду параметров является ключевым свойством ИЗЛ, однако литературные источники подчеркивают важность точной и своевременной верификации конкретной нозологии (Adegunsoye A., 2021). При этом отечественные данные о клинико-функциональных и рентгенологических особенностях ИЗЛ крайне ограничены (Визель А.А., 2020, Чикина С.Ю., 2020). Анализ ошибок диагностики представлен единичными исследованиями (Болотова Е.В., 2015). 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 (Wijisenbeek M., 2020; Copeland C.R., 2021; Cottin V., 2021). 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 ПЛФ, 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 идиопатическими интерстициальными пневмониями (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 ПЛФ имеет важное практическое значение, поскольку позволяет персонализировать оценку клинических проявлений заболевания, терапевтическую тактику и прогноз. Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ

(№2022666502, дата 05.09.2022г.), позволяющая оценить риск фиброзирующего течения ИЗЛ. Получена приоритетная справка на заявку на изобретение, позволяющее оценить вероятность развития легочного фиброза (ЛФ) (приоритетная справка № 2022122685, приоритет от 22.08.2022г.).

**Методология и методы исследования.** С учетом редкости изучаемых заболеваний был выбран метод регистра. Исследование носило проспективный характер и продолжалось с октября 2015г. по май 2020г. В работе использованы клинические, лабораторные, функциональные, рентгенологические, гистологические и статистические методы исследования.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

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.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования в виде сформированного регистра пациентов с ИЗЛ внедрены в работу врачей-пульмонологов городского аллерго-пульмонологического центра (ГАПЦ) ОГБУЗ ИГКБ №1. Результаты проведенного исследования используются в работе врачей-пульмонологов ГБУЗ Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы и учебном процессе на кафедре клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

**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, основные положения и выводы диссертации были доложены на съезде терапевтов Иркутской области (Иркутск, 2018), национальной школе рентгенорадиологии РОРР (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; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 1 приоритетная справка.

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

**Структура и объем 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы 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.).

Отбор пациентов в исследование проводился на амбулаторном этапе в лечебных учреждениях г. Иркутска, оказывающих помощь пациентам с болезнями органов дыхания. При подозрении на ИЗЛ пациенты направлялись на консультацию в ГАПЦ ОГБУЗ ИГКБ №1 (главный врач Л.М. Лялина), где при необходимости проходили дообследование и для верификации диагноза были обсуждены коллегиально в рамках МДД, включающей в себя по меньшей мере двух пульмонологов, имеющих опыт работы с ИЗЛ и рентгенолога, а также патоморфолога при наличии гистологического исследования. В зависимости от клинической ситуации состав МДД дополнялся ревматологом, профпатологом, кардиологом и другими специалистами. В исследование включались оформившие добровольное информированное согласие пациенты старше 18 лет при наличии двусторонних рентгенологических изменений по данным КТВР грудной клетки вне зависимости от наличия симптомов. Из исследования исключались больные, имеющие инфекционные, онкологические и кардиогенные причины изменений в легких, внутригрудной саркоидоз без признаков поражения легких и острые ИЗЛ, характеризующиеся полным клинико-рентгенологическим выздоровлением.

Для дальнейшего анализа в регистр вносились общие сведения о больном, жалобы, детальный анамнез, результаты физикального осмотра, исследование газообмена (пульсоксиметрия в покое, оценка десатурации на физическую нагрузку) и функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия), лабораторные данные (в зависимости от клинической ситуации). Всем больным проводился скрининг на системные иммуновоспалительные ревматические заболевания (СИРЗ)), КТВР грудной клетки, гистологическое заключение при наличии (исследование проведено у 36,7% больных), информация о лечении, окончательном клиническом диагнозе и оценка жизненного статуса через 1-5 лет наблюдения.

**Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (Statsoft, Inc, США). Описательные методы включали в себя проверку данных на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ полученных результатов проводили в соответствии со стандартными методами биомедицинской статистики. Сравнительный анализ кумулятивной доли выживших на различные периоды времени выполнялся с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплана-Майера. 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. Достоверность различий определялась при  $p < 0,05$ .

## Результаты собственных исследований

### 1. Структура и распространенность ИЗЛ

В исследование были включены 270 больных различными ИЗЛ, женщины составили 59% (n=158). Распространенность всех ИЗЛ равна 55,91 на 100 тыс. населения. Медиана (Me) возраста пациентов 59 [46;67] лет, статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не отмечено (p=0,19). После проведения МДД пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с наиболее распространенной классификацией ИЗЛ (Travis W.D., 2013). К I группе (ИЗЛ с установленной этиологией) отнесены 106 пациентов (39,3% от всех ИЗЛ), распространенность составила 21,95 на 100 тыс. населения. В II группу (идиопатические интерстициальные пневмонии, ИИП) – 66 больных (24,4%), распространенность 13,66 на 100 тысяч населения. Саркоидоз (III группа) диагностирован у 74 пациентов (27,4%) с распространенностью 15,32 на 100 тысяч населения, а редкие/другие ИЗЛ (IV группа) у 24 (8,9%), распространенность составила 4,96 на 100 тысяч населения.

### 2. Ошибки диагностики ИЗЛ

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 Me 12 [3;36] месяцев. При этом только у 155 пациентов (57,4%) ИЗЛ было диагностировано в течении года после дебюта, а у 75 больных (27,8%) время диагноза превышало 3 года. При сравнении диагностического пути в различных группах ИЗЛ статистически значимые различия не обнаружены, но время диагностики различных нозологий имеет свои особенности. Так, при ИЗЛ-СИРЗ диагностика была наиболее длительной – Me 24 [5;60] месяца и разнообразной по продолжительности, а самой быстрой и одномоментной у больных с ярко выраженными клиническими проявлениями, а именно лекарственно-индуцированными ИЗЛ (ЛИИЗЛ), ИЗЛ, ассоциированной с ВИЧ (ИЗЛ-ВИЧ) и идиопатической хронической эозинофильной пневмонией (ИХЭП).

Список диагнозов, с которыми пациент наблюдался до направления в ГАПЦ, в порядке уменьшения встречаемости и период времени от возникновения первого проявления до установления ИЗЛ представлен на рисунке 1. Лидирующие позиции занимают разного рода варианты пневмонии (n=66; 24,4%), Me времени диагноза составила 5 [2;14] месяцев и была одной из наименьших. Различные уточненные ИЗЛ (n=56; 20,7%) были вторыми по частоте, Me времени диагноза составила 12 [2;36] месяцев. Третье место по частоте разделили пневмосклероз (n=34; 12,6%) и бронхообструктивные заболевания

(n=34; 12,6%), причем Me времени диагностики для вторых была наибольшей среди всех направительных диагнозов.

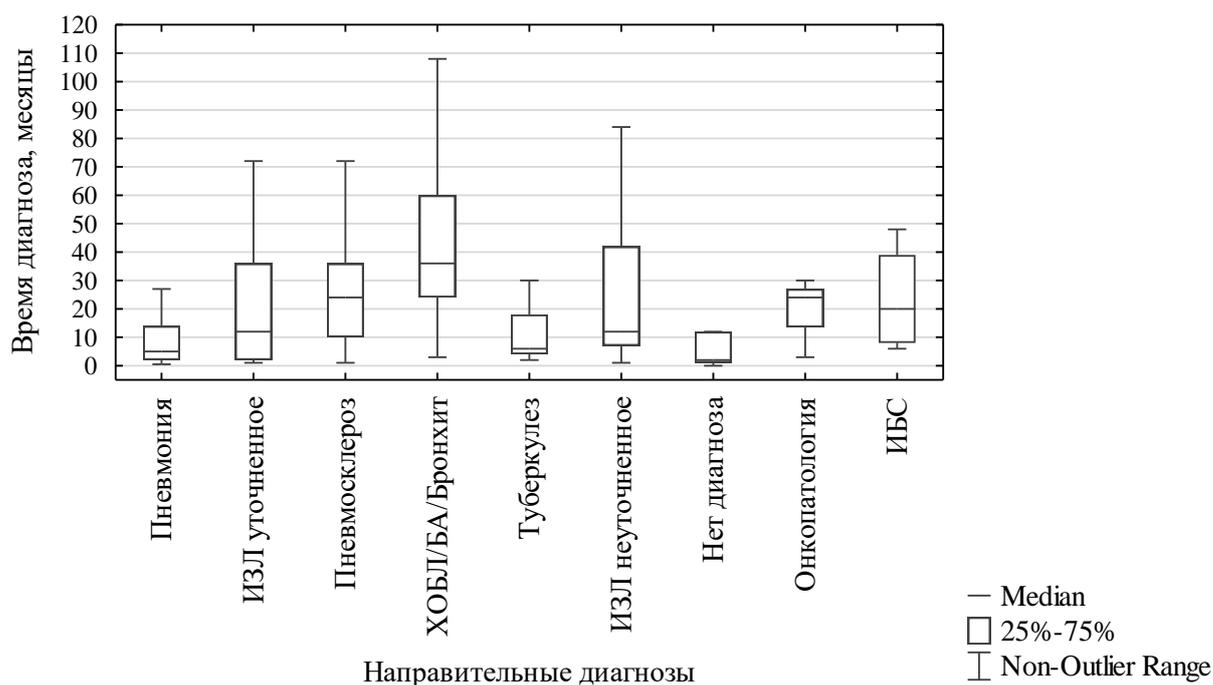


Рисунок 1 – Список диагнозов до проведения МДД и период времени от возникновения первого проявления до установления ИЗЛ

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

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.

### 3. Клинико-функциональная характеристика больных ИЗЛ

Установлено, что 53,0% больных ИЗЛ входят в возрастной интервал 50-69 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, II и IV групп доля мужчин была приближена к 50%. При проведении межгрупповых попарных сравнений отмечено, что пациенты с ИИП (II, Me 67 [61;75] лет) статистически значимо старше остальных: I – Me 59 [48;66] лет, III – Me 54 [38;60] лет и IV – Me 54 [39;61] лет (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  $p=0,82$ ).

Пациенты с саркоидозом (III группа) имели менее выраженные клинические проявления в сравнении с больными из других групп, а именно реже предъявляли жалобы на кашель (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  $p=0,001$ ), одышку (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 крепитация выявлялась статистически значимо реже (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  $p=0,05$ ). 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  $p=0,01$ ). Дыхательная недостаточность (ДН) зафиксирована у 43,3% больных ИЗЛ. При этом распространенность и степень тяжести ДН, а также показатели ФВД значительно варьировали при межгрупповом анализе, соответствуя выраженности клинических проявлений и демонстрируя наилучшие показатели в III группе, что проиллюстрировано в таблице 1.

Таблица 1 – Функциональная характеристика пациентов в регистре ИЗЛ

Параметр	ИЗЛ с установленной этиологией (I) n=106	ИИП (II) n=66	Саркоидоз (III) n=74	Другие ИЗЛ (IV) n=24	p	
Наличие ДН, n (%)	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]	95 [91;97]	98 [97;98]	96 [93;97]	0,05	
Десатурация на физическую нагрузку, %, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	94,5 [88;96]	92 [88;96]	98 [97;98]	94,5 [92;97]	<0,001	
ОФВ <sub>1</sub> , %, M±SD	75,5±22,1	80,4±22,6	89,0±21,4	81,9±26,3	0,002	
ФЖЕЛ, %, M±SD	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> ]	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

Примечание: SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

КТВР-симптомы также значительно различались при межгрупповом анализе, за исключением консолидации, встречаемость которой была сопоставима во всех группах

( $p=0,21$ ). Частота рентгенологических симптомов, в первую очередь признаков легочного фиброза, включающих в себя «сотовое легкое» и/или тракционные бронхоэктазы в комбинации с ретикулярными изменениями, в I и II группах ИЗЛ статистически значимо не различалась, что подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике ИЗЛ. В IV группе, напротив, признаки легочного фиброза не обнаружены, а преобладали кистозные и очаговые изменения, а также «матовое стекло». Очаговые изменения при саркоидозе встречались в два раза чаще, чем в IV группе. Межгрупповое сравнение рентгенологических симптомов представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Рентгенологическая характеристика пациентов, состоящих в регистре ИЗЛ

Параметр	ИЗЛ с установленной этиологией (I) n=106			Саркоидоз (III) n=74	Другие ИЗЛ (IV) n=24	p
	И-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	
«Сотовое легкое», n (%)	31 (29,2)	27 (40,9)	1 (1,3)	1 (4,2)	<0,001	
Ретикулярные изменения, n (%)	86 (81,1)	53 (80,3)	24 (32,4)	5 (20,8)	<0,001	
Тракционные бронхоэктазы, n (%)	37 (34,9)	27 (40,9)	5 (6,7)	0	<0,001	
«Матовое стекло», n (%)	46 (43,4)	35 (53,0)	7 (9,5)	8 (33,3)	<0,001	
Консолидация, n (%)	23 (21,7)	20 (30,3)	12 (16,2)	7 (29,2)	0,21	
Очаговые изменения, n (%)	21 (19,8)	10 (15,1)	68 (91,9)	11 (45,8)	<0,001	
Кистозные изменения, n (%)	4 (3,8)	0	1 (1,3)	11 (45,8)	<0,001	
Эмфизематозные изменения, n (%)	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 (36,7%) диагноз ИЗЛ был подтвержден гистологически. Абсолютное большинство случаев отмечено среди больных саркоидозом – 61, что составляет 82,4% от III группы (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  $p<0,001$ ).

За время наблюдения от всех причин умерли 67 человек (24,8% от числа пациентов в регистре). Ме времени от появления первого проявления 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 3).

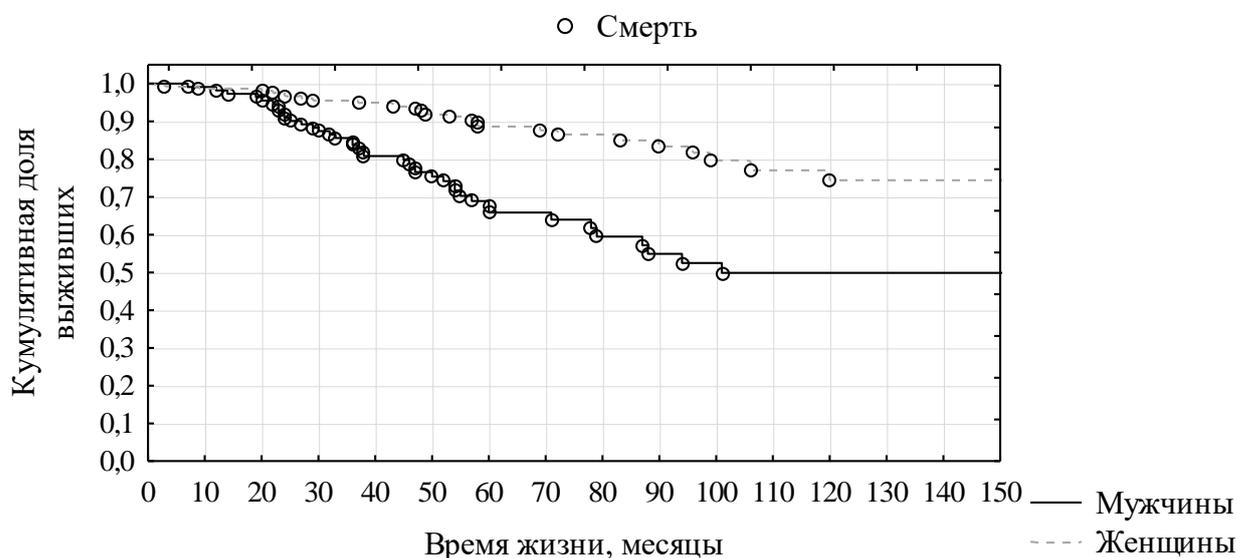


Рисунок 3 – Выживаемость пациентов с ИЗЛ от дебюта в зависимости от пола

Кроме гендерных различий, смертность от любых причин варьировала среди больных ИЗЛ в зависимости от групповой принадлежности. Так, среди больных ИИП 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  $p=0,15$ ). 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 4).

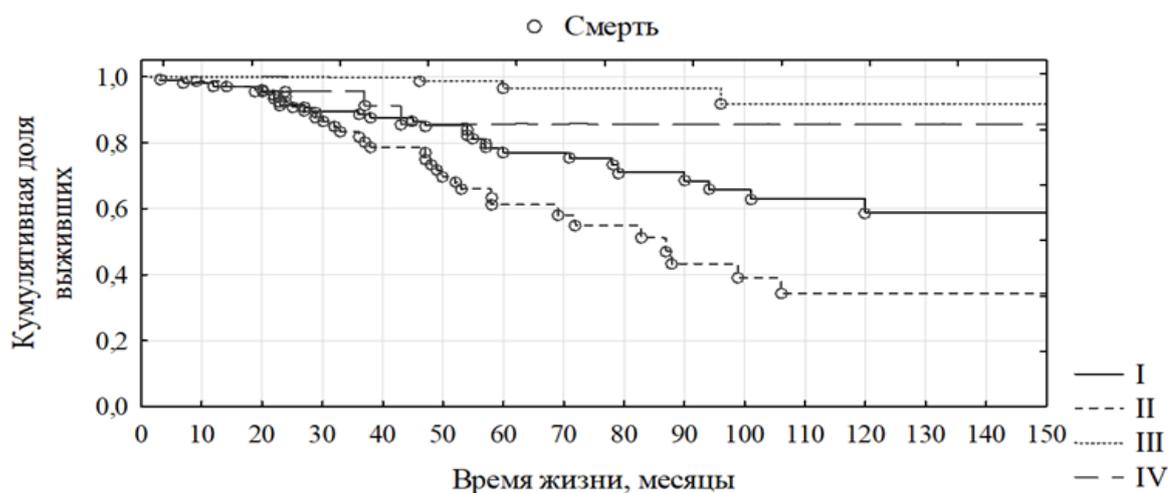


Рисунок 4 – Выживаемость пациентов с ИЗЛ от дебюта в зависимости от группы

#### 4. Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий легочный фиброз

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. Существенная доля пациентов с фиброзирующим течением ИЗЛ наблюдается в группах ИЗЛ с установленной этиологией (n=58; 55,8%) и ИИП (n=40; 60,6%). Распределение пациентов по группам ИЗЛ и нозологическая характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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)
ИЗЛ-СИРЗ (всего)	54	22	32 (59,3)	13 (24,1)
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)
Другие#	29	21	8 (27,6)	5 (17,2)

<b>Саркоидоз (III)</b>	<b>74</b>	<b>68</b>	<b>6 (8,1)</b>	<b>3 (4,1)</b>
<b>Другие ИЗЛ (IV)<sup>§</sup></b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Примечание: ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит, ЛИИЗЛ – лекарственно-индуцированное ИЗЛ, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония. \* Пневмокониоз, ИЗЛ, ассоциированное с вирусом иммунодефицита человека, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, ассоциированная с общей вариабельной иммунной недостаточностью и ИЗЛ, ассоциированное с неспецифическим язвенным колитом. # Неклассифицируемая интерстициальная пневмония (НКИП), интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками, криптогенная организуемая пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и респираторный бронхиолит с ИЗЛ. § ИХЭП, лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) и др.

В зависимости от наличия ЛФ, прослеживаются гендерно-возрастные различия. Так, больные с ЛФ были старше – 64 [55;70] года против 55 [42;65] лет ( $p<0,001$ ), а мужчины среди них встречались чаще – 51,0% против 35,5% ( $p=0,01$ ). Пациенты с фиброзирующими ИЗЛ имели более выраженные клинические проявления: чаще предъявляли жалобы на одышку ( $p<0,001$ ), кашель ( $p<0,001$ ), снижение массы тела ( $p=0,004$ ) и слабость ( $p=0,004$ ), а при объективном осмотре у них чаще выявлялись деформация пальцев по типу «барабанных палочек» ( $p<0,001$ ) и базальная легочная крепитация ( $p<0,001$ ). Выраженность клинических проявлений напрямую коррелировала с частотой и тяжестью нарушения газообменной и вентиляционной функций легких (таблица 4).

Таблица 4 – Функциональные характеристики пациентов с ИЗЛ с фиброзом и без фиброза

Параметр	Легочный фиброз	Наличие фиброза	Отсутствие фиброза	p
		n=104	n=166	
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> , %, Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]		73,6 [59,6;90,1]	87,0 [71,3;100,7]	<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

При анализе КТВР-симптомов показано, что классические признаки ЛФ, составляющие паттерн обычной интерстициальной пневмонии – «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 5) чаще встречались у пациентов без признаков ЛФ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,01$  соответственно).

Таблица 5 – 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

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) (рис. 5).

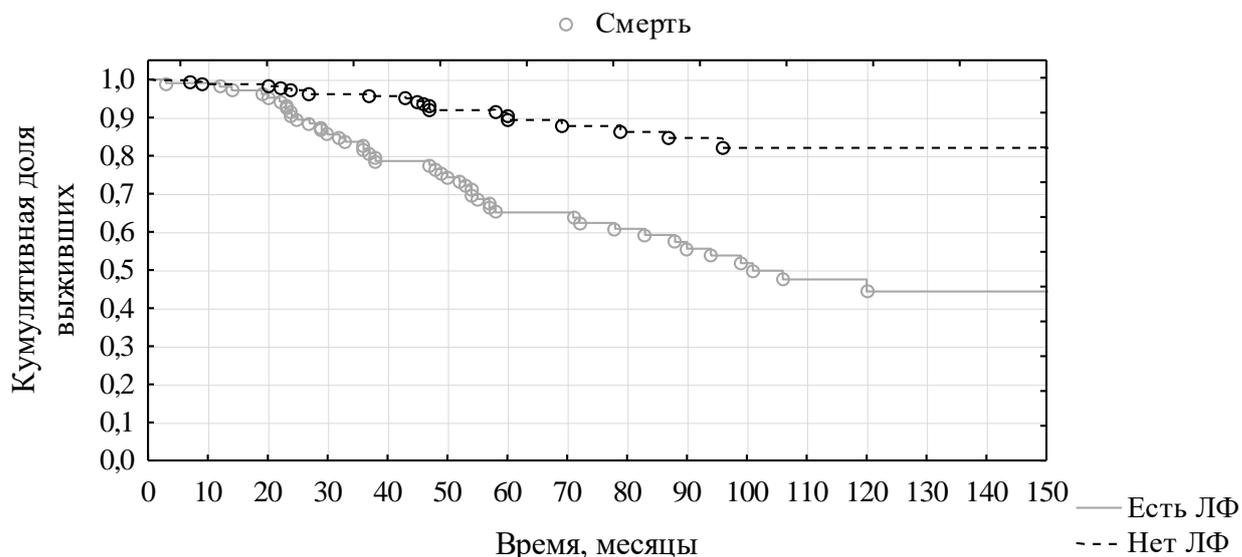


Рисунок 5 – Кумулятивная доля выживших от дебюта ИЗЛ в зависимости от наличия легочного фиброза

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 6.

Таблица 6 – Факторы, оказывающие влияние на риск фиброзирующего течения ИЗЛ

Признак	ОШ	95% ДИ	p	Обозначение
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, mMRC – Modified Medical Research Council.

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

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

где условные обозначения приведены в таблице 6.

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%.

Было проведено интегративное сравнение больных ИЗЛ, демонстрирующих стабильный ЛФ (1 группа; n=42) и пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ

(ПФ-ИЗЛ) (2 группа; n=62). Статистически значимых различий по полу ( $p=0,05$ ) и возрасту ( $p=0,4$ ) не выявлено. Анализируя симптомы, в группе ПЛФ выявлены более частые жалобы на одышку ( $p=0,01$ ) и снижение массы тела ( $p=0,001$ ), что, по данным литературы, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. 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  $SpO_2$  как в покое, так и после физической нагрузки был значительно ниже у больных 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 ФВД 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]% ( $p<0,001$ ). При сопоставлении рентгенологических изменений в двух группах статистически значимые различия не получены.

Показатели смертности за время наблюдения 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 дебюта заболевания в зависимости от типа легочного фиброза приведена на рисунке 6.

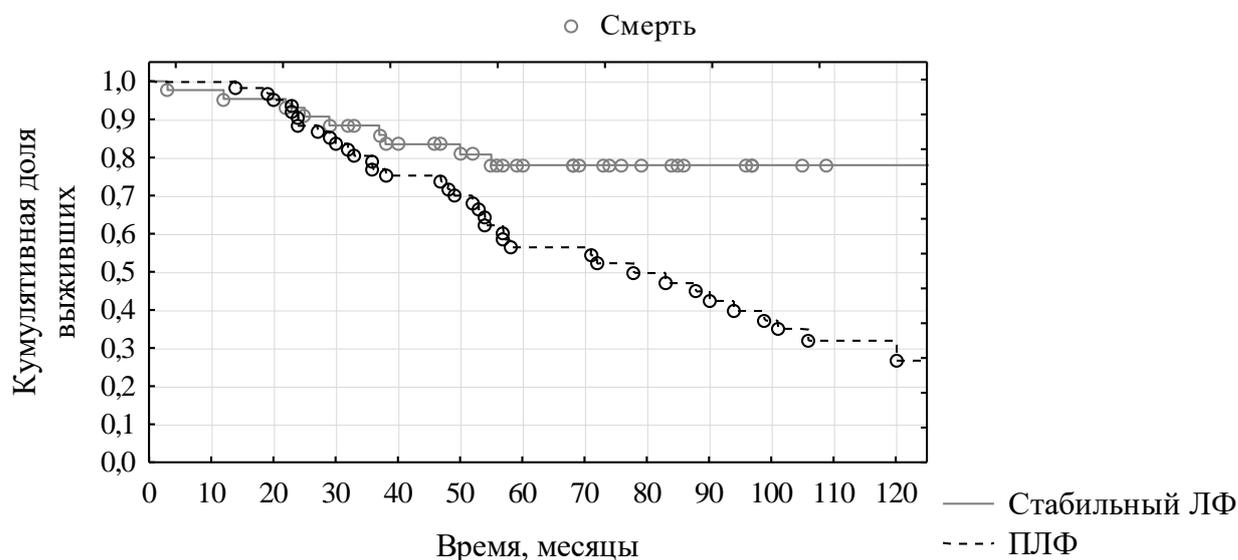


Рисунок 6 – Кумулятивная доля выживших от дебюта в зависимости от характера течения легочного фиброза

## 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации**

1. 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.
2. 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.
3. Нашатырева М.С. Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение) / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2020. – Т.30, №1. – С. 102–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-102-108.
4. Нашатырева М.С. Гранулематоз с полиангиитом в практике врача-пульмонолога / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – № 2. – С. 64–72.
5. Нашатырева М.С. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия) / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 199–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207.

### **Публикации в прочих изданиях:**

6. Нашатырева М.С. Первый опыт создания регистра пациентов с интерстициальными заболеваниями легких в г. Иркутске / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сборник трудов XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2016. – С. 69.
7. Нашатырева М.С. Маски интерстициальных заболеваний легких по данным регистра г. Иркутска / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сборник трудов XXVII

Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2017. – С. 75–76.

8. Нашатырева М.С. Клиническая характеристика саркоидоза на территории Иркутской области / М.С. Нашатырева // Сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области, г. Иркутск, 18-20 апреля 2018г. – С. 75–76.

9. Нашатырева М.С. Частота и клинические особенности саркоидоза по данным регистра интерстициальных заболеваний легких в г. Иркутске / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2018. – С. 135–136.

10. Нашатырева М.С. Легочные осложнения системных заболеваний соединительной ткани по данным регистра интерстициальных заболеваний легких в г. Иркутске / М.С. Нашатырева // XI Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2019. – С. 193–194.

11. Нашатырева М.С. Интерстициальные поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани / М.С. Нашатырева // Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области: материалы Съезда терапевтов Иркутской области - 2019, 17 апреля 2019 года, г. Иркутск / под ред. проф. С.Г. Куклина. – Иркутск, 2019. – С. 84.

12. Нашатырева М.С. Особенности интерстициальных поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани по данным регистра города Иркутска / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2019. – С. 65–66.

13. Нашатырева М.С. Прогрессирующее поражение легких при гранулематозе с полиангиитом на фоне активной терапии / М.С. Нашатырева // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2019. – С. 194–195.

14. Нашатырева М.С. Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких, по данным регистра города Иркутска / М.С. Нашатырева // Актуальные проблемы клинической медицины: сб. материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования / под ред. проф. К.В. Протасова. – Иркутск, 2019. – С. 184.

15. Нашатырева М.С. Основные характеристики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра в г. Иркутске / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Сборник трудов XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М, 2020. – С. 44.

16. Нашатырева М.С. Характеристика гиперчувствительного пневмонита по данным регистра в г. Иркутске / М.С. Нашатырева // XII Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2021. – С. 168–169.

#### **Свидетельство о государственной регистрации базы данных:**

17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр пациентов с интерстициальными заболеваниями легких» № 2021620068 / Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.; ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; дата государственной регистрации 15.01.2021г.

#### **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:**

18. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка риска развития легочного фиброза при интерстициальном заболевании легких» № 2022666502 / Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А., Нашатырев С.В.; ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; дата государственной регистрации 05.09.2022г.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ДИ – доверительный интервал  
ДН – дыхательная недостаточность  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
ИХЭП – идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония  
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз  
ЛИИЗЛ – лекарственно-индуцированное ИЗЛ  
ЛКГ – лангергансоклеточный гистиоцитоз  
ЛФ – легочный фиброз  
МДД – мультидисциплинарная дискуссия  
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
ОШ – отношение шансов  
ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз  
ПФ-ИЗЛ – прогрессирующее фиброзирующее ИЗЛ  
СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматические заболевания  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
Me – медиана  
mMRC – Modified Medical Research Council  
SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом