

# Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск)

М.С.Нашатырева<sup>1</sup>, И.Н.Трофименко<sup>2</sup>, Б.А.Черняк<sup>2</sup>

1 – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»: 664046, Иркутск, Байкальская, 118;

2 – Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

## Информация об авторах

**Нашатырева Мария Сергеевна** – врач-пульмонолог терапевтического отделения Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

**Трофименко Ирина Николаевна** – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Черняк Борис Анатольевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

## Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены гетерогенной нозологической группой, характеризующейся клиническими и рентгенологическими особенностями, а также различными патоморфологическими паттернами. Диагностика ИЗЛ вызывает трудности у врачей разных специальностей, что обуславливает высокую частоту диагностических и лечебных ошибок. Целью данного исследования явился анализ структуры и клинических особенностей ИЗЛ на основе созданного в Иркутске регистра. **Материалы и методы.** У пациентов ( $n = 110$ : 67 женщин и 43 мужчины; средний возраст –  $56,2 \pm 15,9$  года) с двусторонними изменениями в легких, выявленных рентгенологически или по результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), проанализированы анамнестические, клинические и функциональные особенности, а также данные имидж-диагностики. КТВР легких проводилась в 100 % случаев. У 49 (45 %) больных с целью верификации диагноза выполнено гистологическое исследование. **Результаты.** Отмечено, что до включения в регистр самыми частыми направлятельными диагнозами пациентов были двусторонняя затяжная и рецидивирующая пневмония, диссеминированный процесс в легких неустановленной этиологии, идиопатический фиброзирующий альвеолит. В результате проведенного обследования преобладали следующие интерстициальные поражения легких: установленной этиологии (32 % всех ИЗЛ), идиопатические интерстициальные пневмонии (30 %) и саркоидоз (29 %). В качестве ведущих симптомов в дебюте ИЗЛ отмечены кашель и одышка (у 48 и 39 % больных соответственно). Средняя длительность респираторных симптомов составила  $29,5 \pm 33,0$  мес. У 13 % пациентов поводом для начала обследования послужили бессимптомные рентгенологические изменения. **Заключение.** Диагностика ИЗЛ вызывает значительные трудности у врачей первичного звена и пульмонологов, что подтверждается перечнем направлятельных диагнозов при создании регистра, среди которых чаще всего встречалась затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония. Точность и своевременность постановки диагноза ИЗЛ диктует необходимость мультидисциплинарного подхода и зависит от качества проведенного обследования, включая анамнез, тщательную аускультацию легких, исследование функции внешнего дыхания, КТВР, результаты морфологического исследования, а также профессиональную информированность и клинический опыт врача.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, идиопатическая интерстициальная пневмония, саркоидоз.

Для цитирования: Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск). *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

## Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register

Mariya S. Nashatyreva<sup>1</sup>, Irina N. Trofimenko<sup>2</sup>, Boris A. Chernyak<sup>2</sup>

1 – Irkutsk City Teaching Hospital No.1: ul. Baykal'ska 118, Irkutsk, 664046, Russia;

2 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; mkrn Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

## Author Information

**Mariya S. Nashatyreva**, pulmonologist, Irkutsk City Teaching Hospital No.1; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Boris A. Chernyak**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

## Abstract

**The aim** of the study was to investigate clinical features of interstitial lung diseases (ILD) using data from the register of Irkutsk residents with ILD. **Methods.** Medical history, clinical and functional data and data of high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs of 110 patients (67 women, 43 men, mean age,  $56.2 \pm 15.9$  years) were analyzed. Lung biopsy was performed in 49 patients (45%). **Results.** Bilateral slowly resolving and/or recurrent pneumonia, unexplained pulmonary dissemination and idiopathic pulmonary fibrosis were the most frequent referral diagnoses. After thorough examination, three groups of ILDs were diagnosed most often: ILD with a known cause (32%), idiopathic interstitial pneumonias (30%), and pulmonary sarcoidosis (29%). Cough and dyspnea were the leading symptoms at ILD onset (in 48% and 39% of patients, respectively). The average duration of respiratory symptoms was  $29.5 \pm 33.0$  months. Asymptomatic radiological abnormalities were the only reason

for diagnostic work-up in 13% of the patients. **Conclusion.** Diagnosis of ILD is quite challenging for primary care physicians and pulmonologists. Accuracy and timeliness of diagnosis of ILD requires multidisciplinary approach as far as depends on quality of diagnostic procedures including medical history, lung auscultation, lung function testing, HRCT, and morphological examination, but also on the physician's awareness and clinical experience.

**Key words:** interstitial lung disease, idiopathic interstitial pneumonias, sarcoidosis

For citation: Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 740–747 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены гетерогенной нозологической группой, характеризующейся разной степенью выраженности легочного воспаления и фиброза. В англоязычной литературе общепотребительным для ИЗЛ является термин «*diffuse parenchymal lung diseases*» (диффузные паренхиматозные заболевания легких) (ДПЗЛ). Такое терминологическое разнообразие обусловлено, в первую очередь, характеристикой патологического процесса, распространяющегося не только на легочный интерстиций, но и в значительной степени затрагивающего паренхиму легких, дыхательные пути и легочные сосуды [1]. Однако в практической пульмонологии групповые термины ИЗЛ и ДПЗЛ полностью отождествляются.

Среди > 200 заболеваний, традиционно включаемых в эту группу, большинство ИЗЛ характеризуется хроническим течением патологического процесса, связанного с диффузным, не ограниченным анатомическими границами легочным воспалением и фиброзом [2]. Существуют многочисленные классификации ИЗЛ, основанные на этиологическом, патогенетическом, функциональном, клиническом принципах. Однако интерстициальное поражение легких в сочетании с прогрессирующей одышкой, диффузными изменениями при рентгенологическом исследовании, преобладание рестриктивных вентиляционных нарушений и снижение диффузионной способности легких наблюдаются при многих ИЗЛ. В связи с этим этиологическая характеристика, особенности имидж-диагностических паттернов и данные патогистологических исследований являются основными детерминантами классификации ИЗЛ, отражающей различные аспекты этой многогранной проблемы. Согласно современной классификации, выделены 4 группы ИЗЛ [2]:

- ИЗЛ известной природы;
- идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП);
- гранулематозы;
- редкие ИЗЛ.

Этиология значительной части этих заболеваний неизвестна или недостаточно изучена. По мнению большинства экспертов, в настоящее время определяющее значение в диагностике ИЗЛ и особенно группы ИИП имеет интегративный подход с учетом, в первую очередь, клинических и рентгенологических особенностей заболевания, которые при необходимости могут быть дополнены патоморфологическими данными в рамках мультидисциплинарной дискуссии [3–5]. Вместе с тем следует отметить, что не все клиницисты-пульмонологи согласны с представленным классификационным подходом. В част-

ности *М.М.Илькович* [6] считает, что в настоящее время нет несомненных доказательств существования самостоятельных нозологических форм ИИП. По его мнению, это лишь стадии одного заболевания – идиопатической фиброзирующей болезни легких.

Результаты исследований, посвященных распространности ИЗЛ и ИИП, существенно отличаются друг от друга, что может быть обусловлено рядом причин [2, 7]. Во-первых, классификация и диагностика ИИП были существенно пересмотрены в 2002 г. [8] и окончательно доработаны в 2013 г. [3]. Во-вторых, эти эпидемиологические исследования проводились на ограниченных территориях, где возрастные, расовые и средовые факторы, например, распространенность табакокурения, оказывали разное влияние на заболеваемость [1, 7, 9–11]. В-третьих, вариации в оценке заболеваемости и распространенности ИЗЛ обусловлены различными методологическими подходами [2].

По результатам подобного рода исследований показано, что в европейских странах показатели распространенности и заболеваемости ИЗЛ значительно разнятся [10–15]. Однако по данным большинства представленных наблюдений, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз составляют от 1/2 до 2/3 всех случаев ИЗЛ [1, 9, 11].

Данные регистра ИЗЛ в Индии (2016) значительно отличаются от таковых в европейских странах. Показано, что среди всех ИЗЛ самой частой его формой (47,3 %) явился гиперчувствительный пневмонит (ГП), который в 48,1 % случаев связан с работой кондиционирующих устройств в помещениях, тогда как доля ИЛФ составила 13,7 %, а ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), встречались в 13,9 % случаев [16, 17].

Изучение структуры интерстициальных поражений легких в России представлены единичными данными. По результатам проведенных исследований ИЗЛ с мультидисциплинарным подходом лидирующие позиции занимали саркоидоз, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), ИЛФ и ГП [18, 19].

Диагностика заболеваний данной группы традиционно вызывает трудности не только у врачей первичного звена, но и специалистов – пульмологов, фтизиатров, ревматологов, аллергологов, чем обусловлена высокая частота ошибок как при диагностике, так и при лечении [18–20]. Целью данного исследования явилось изучение структуры и клинических особенностей ИЗЛ в Городском аллергопульмонологическом центре (ГАПЦ) – структурном

поликлиническом подразделении Областного государственного автономного учреждения здравоохранения (ОГАУЗ) «Иркутская городская клиническая больница № 1».

### Материалы и методы

К настоящему времени в регистр включены лица ( $n = 110$ : 67 женщин, 43 мужчины), направленные на консультацию в 2015–2017 гг. в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» как врачами-терапевтами, так и другими специалистами по поводу двусторонних изменений в легких, выявленных рентгенологически или по результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Во всех случаях проведено лабораторно-инструментальное обследование по верификации диагноза, включая при необходимости и возможности исследование биопсийного материала. У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст больных, включенных в регистр, составил 18–88 лет ( $56,2 \pm 15,9$  года;  $M \pm SD$ ). Проанализированы результаты анамнестического, клинического, функционального, рентгенологического обследования и данные КТВР. Оценены сопутствующая патология и ее лечение.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель – по 5-балльной аналоговой шкале [21], одышка – по 4-балльной шкале *Modified Medical Research Council* (mMRC). Показатели легочной функции определялись с использованием спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария), бодиплетизмографии (бодикамера *Erich Jaeger Masterscreen*, Германия) и пульсоксиметрии (*OxyWatch*, Китай). КТВР легких выполнялась в 100 % случаев. У 47 (43 %) больных для верификации диагноза потребовалось гистологическое исследование легочных биоптатов, при этом выполнены торакотомия ( $n = 3$ ) и видеоторакоскопическая биопсия ( $n = 44$ ). При подозрении на генерализованный саркоидоз с вовлечением кожи ( $n = 2$ ) диагноз подтвержден при гистологическом исследовании патологически измененных кожных покровов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики с использованием программы *Microsoft Excel* (2016), статистические данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

### Результаты и обсуждение

До обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» пациенты наблюдались со следующими диагнозами: в 33 (30 %) случаях – затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония, в 28 (26 %) – диссеминированный процесс в легких неуточненной этиологии или идиопатический фиброзирующий альвеолит, в 18 (16 %) – пост-

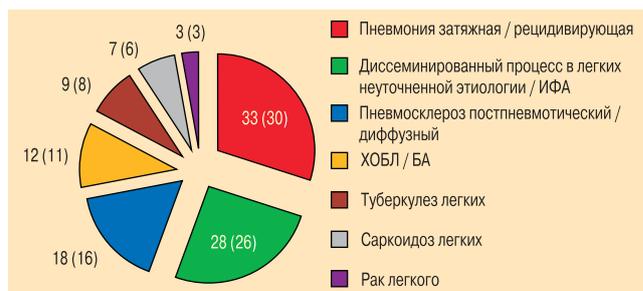


Рис. 1. Диагнозы пациентов при направлении на консультацию в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»;  $n$  (%)

Примечание: ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Diagnoses of the patients in referral to the city pulmonological center;  $n$  (%)

пневмонический или диффузный пневмосклероз, в 12 (11 %) – бронхиальная астма и / или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 9 (8 %) – туберкулез легких (3 больных получали противотуберкулезные препараты); у 7 пациентов подозревался саркоидоз, у 3 – онкопатология легких (рис. 1).

В результате проведенного обследования у всех пациентов, включенных в регистр, установлены диагнозы ИЗЛ (рис. 2).

Период от появления 1-го симптома до обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» составил от 2 до 87 мес., средняя их длительность –  $29,5 \pm 33,0$  мес.

Большинство пациентов отнесены в группу с ИЗЛ известной природы (см. таблицу).

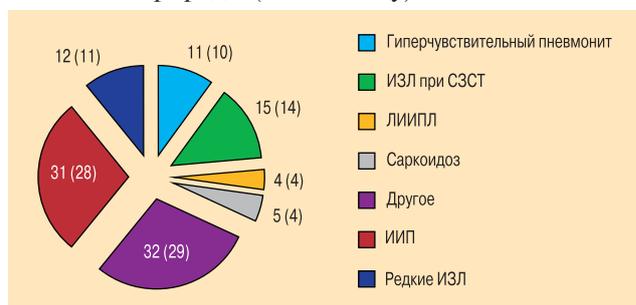


Рис. 2. Диагнозы пациентов после консультации в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»;  $n$  (%)

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ЛИИПЛ – лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии.

Figure 2. Diagnoses of the patients during follow-up in the city pulmonological center;  $n$  (%)

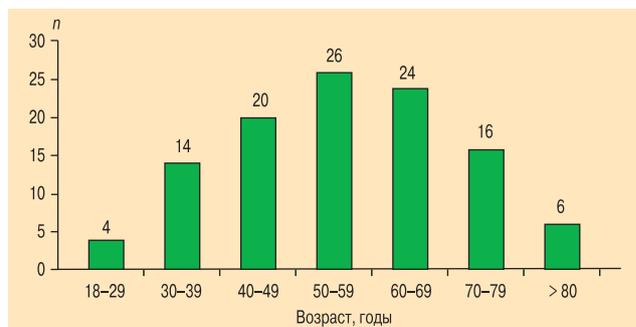


Рис. 3. Возрастная структура пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Figure 3. Age distribution of patients with interstitial lung diseases

Таблица  
Общая характеристика пациентов с интерстициальными заболеваниями легких  
Table  
General characteristics of patients with interstitial lung diseases

Параметр	ИЗЛ установленной природы	ИИП	Гранулематозы (саркоидоз)	Редкие ИЗЛ
Число больных	35	31	32	12
Возраст, годы	53,9 ± 15,7	65,6 ± 14,7	50,1 ± 14,2	52,7 ± 13,9
Соотношение мужчин и женщин	1,2 : 1,0	1,0 : 1,5	1 : 3	1 : 2
Длительность заболевания, мес.	31,8 ± 53,8	35,7 ± 52,6	24,8 ± 59,0	11,9 ± 14,6
Наличие одышки, %	87,8	94,0	56,2	91,6
Одышка по шкале mMRC, баллы	2,1 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,9 ± 1,0	1,7 ± 0,8
Наличие кашля, %	96,7	87,8	40,6	100
Кашель, баллы	3,8 ± 1,8	4,1 ± 2,4	1,4 ± 1,9	3,2 ± 1,6
ФЖЕЛ, %	70,8 ± 23,7	70,9 ± 20,2	97,8 ± 21,9	80,7 ± 29,8
ООЛ, %	75,4 ± 31,9	73,6 ± 16,5	120,4 ± 22,1	91,2 ± 19,1

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких.

Как видно из таблицы, среди обратившихся пациентов преобладали женщины (61 %). Больше число мужчин отмечено в группе ИЗЛ установленной природы. Возрастной диапазон пациентов был достаточно широким: 50 (45 %) больных составили группу 50–69 лет; 34 (31 %) – 30–49 лет, 16 (15 %) – 70–79 лет; 4 (9 %) – 18–29 лет; 6 – старше 80 лет (рис. 3).

Самую молодую группу составили больные саркоидозом, самую старшую по возрасту – лица с ИИП (см. таблицу).

При дебюте ИЗЛ ведущими симптомами были кашель и одышка – у 48 и 39 % больных соответственно. Наибольшая степень выраженности одышки и кашля наблюдалась при ИЗЛ установленной этиологии и ИИП, что соответствовало более низким функциональным показателям форсированной жизненной емкости легких и остаточного объема легких. В 14 (13 %) случаях поводом для начала обследования послужили бессимптомные рентгенологические изменения. У большей части этих пациентов в дальнейшем установлен саркоидоз легких. Длительность симптомов при ИЗЛ установленной этиологии и ИИП на момент обращения значительно превышала продолжительность проявлений саркоидоза и других редких ИЗЛ.

Согласно современной классификации ИЗЛ [2], к группе интерстициальных поражений легких установленной этиологии отнесены 35 (32 %) случаев всех ИЗЛ, при этом отмечено некоторое преобладание мужчин – 19 (54 %). В этой группе лидировали ИЗЛ на фоне СЗСТ – 15 (14 %) всех случаев ИЗЛ: смешанное заболевание соединительной ткани ( $n = 4$ ), по 3 случая системной склеродермии и ревматоидного артрита, по 2 – системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита; 1 – первичного дерматомиозита. У 2 пациентов (с системной склеродермией и ревматоидным артритом) ИЗЛ явилось первым проявлением СЗСТ и опережало остальные симптомы заболевания на 6 и 3 года соответственно.

ГП явился 2-м по частоте вариантом ИЗЛ установленной этиологии – 11 (10 %) случаев всех ИЗЛ. Среди причинно-значимых этиологических факторов преобладали перо птицы ( $n = 5$ ) и плесневые грибы ( $n = 4$ ). У 3 пациентов развитие ГП было связано с профессиональными факторами (канифоль, картофельный крахмал, ингаляционное воздействие рифампицина). Гиперчувствительность к аллергенам плесени и пера птиц дополнительно подтверждалась повышенным уровнем специфического иммуноглобулина G.

На 3-м месте среди ИЗЛ известной этиологии находились лекарственно-индуцированные поражения легких ( $n = 4$ ): в 3 случаях они были спровоцированы длительным (> 6 мес.) приемом амиодарона и 1 – метотрексата.

Среди более редких проявлений ИЗЛ этой группы следует отметить хроническую эозинофильную пневмонию у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию ( $n = 2$ ), и вторичное поражение легких ( $n = 2$ ) на фоне неспецифического язвенного колита и хронического гепатита С. У 1 больного диагностирована лимфоидная интерстициальная пневмония в рамках первичного иммунодефицита – общей вариабельной иммунной недостаточности.

Что касается клинической характеристики пациентов указанной группы ИЗЛ, следует отметить изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек ( $n = 5$ ). При аускультации легких двусторонняя крепитация в средненижних отделах выявлена у 19 (54 %) человек. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени ( $SpO_2$  90–94 %) по данным пульсоксиметрии выявлена у 6 пациентов. У 11 из 35 больных диагноз ИЗЛ верифицирован при гистологическом исследовании легочных биоптатов.

В 31 (28 %) случае диагностированы заболевания из группы ИИП (19 женщин, 12 мужчин у лиц более старшего возраста по сравнению с другими ИЗЛ (см. таблицу). После проведенного дообследования и ревизии клинико-рентгенологических данных

установлены следующие диагнозы: НСИП ( $n = 13$ ); криптогенная организуемая пневмония ( $n = 7$ ); ИЛФ ( $n = 5$ ); по 3 случая неклассифицируемой ИИП и интерстициальной пневмонии с аутоиммунными проявлениями.

Жалобы на одышку при физической нагрузке предъявляли 29 (94 %) из 31 пациента: I и II степени по шкале mMRC – 9 (31 %), III и IV степени – 13 (45 %) и 7 (24 %) обследуемых соответственно. Кашель отмечен у 27 (87 %) человек, в 17 (63 %) случаях – непродуктивного характера. Курение табака в анамнезе установлено у 7 больных (в т. ч. 4 экс-курильщика); индекс табакокурения составил  $23,6 \pm 12,8$  пачко-лет.

Изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек обнаружены у 6 пациентов, однако двусторонняя крепитация в средненижних отделах выслушивалась у 21 (68 %) обследуемого с ИИП. ДН I и II степени по данным пульсоксиметрии, в отличие от группы больных ИЗЛ с установленной этиологией, встречалась значительно чаще – у 18 (58 %) пациентов ( $p = 0002$ ; двусторонний точный критерий Фишера). По данным эхокардиографии у  $1/3$  пациентов выявлена легочная гипертензия различной степени выраженности.

Диагноз ИИП установлен на основании анамнестических данных, результатов клинико-рентгенологических и КТВР-исследований. Морфологическая верификация диагноза проведена в 5 случаях, что обусловлено преобладанием пациентов пожилого возраста, наличием ДН и легочной гипертензии, а также сопутствующей патологией.

Длительную (> 6 мес.) терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС) по данным анамнеза получали 24 (77 %) пациента из группы ИИП.

Необходимо отметить, что за период наблюдения (неполных 2 года) умерли 6 пациентов; в качестве причины смерти отмечены ИЛФ ( $n = 4$ ), НСИП ( $n = 1$ ) и ревматоидный артрит с интерстициальным поражением легких ( $n = 1$ ). Причинами смерти пациентов с ИЛФ явились тромбоэмболия легочной артерии ( $n = 1$ ) и прогрессирующая ДН ( $n = 3$ ). У одного больного ревматоидным артритом с ИЗЛ причиной смерти явился инвазивный аспергиллез, в другом случае – у пациента с НСИП – острый коронарный синдром.

Самую молодую группу пациентов с ИЗЛ составили больные саркоидозом – 32 (29 %) случая всех ИЗЛ (24 женщины 26–71 года ( $53,5 \pm 13,3$  года); 8 мужчин 28–56 лет ( $39,8 \pm 10,4$  года)), что соответствует результатам эпидемиологических исследований гендерных и возрастных особенностей саркоидоза [22–24].

Как и при других ИЗЛ, для постановки диагноза требовалось достаточно длительное время. В первые 3 мес. от появления симптомов или обнаружения изменений при проведении рентгенографии грудной клетки диагноз установлен только в 50 % случаев: у 7 больных – в течение 1-го года и у 9 – в течение более длительного времени. До обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая

больница № 1» диагноз саркоидоз был установлен только у 7 пациентов, остальные наблюдались врачами по месту жительства с подозрением на туберкулез ( $n = 9$ ), пневмонию ( $n = 6$ ), объемные образования в легких и / или метастазы ( $n = 3$ ), диффузный пневмофиброз ( $n = 3$ ), лимфаденопатию неясного генеза ( $n = 1$ ), бронхиальную астму ( $n = 1$ ), лихорадку неясного генеза ( $n = 1$ ), неуточненный диссеминированный процесс в легких ( $n = 1$ ). В 10 (31 %) случаях саркоидоз был случайной находкой при прохождении планового флюорографического исследования. У 9 пациентов первым симптомом явился кашель, одышка ( $n = 5$ ), а также синдром Лефгрена в дебюте и изолированная лихорадка (по 2 случая соответственно). Начало заболевания также было связано с выраженной слабостью ( $n = 1$ ), артралгией ( $n = 1$ ), кожными изменениями ( $n = 1$ ) и патологией глаз (увейтом) ( $n = 1$ ).

Только у 6 из 32 больных в анамнезе отмечено табакокурение, 3 из них являлись экс-курильщиками (индекс табакокурения –  $10,3 \pm 5,9$  пачко-лет).

У 7 пациентов установлены признаки генерализованного саркоидоза. При осмотре отмечены изменения на коже ( $n = 2$ ). Диагноз саркоидоз в обоих случаях подтвержден при гистологическом исследовании кожи, при этом выявлена также периферическая лимфаденопатия ( $n = 5$ ). В 3 случаях наблюдалась спленомегалия; у 2 пациентов отмечалась гепатомегалия без повышения активности печеночных ферментов. Повышение уровня С-реактивного белка определялось у 3 больных, гиперкальциемия – у 1, тогда как гиперкальциурия присутствовала в 3 случаях. У 2 женщин наблюдался увеит, при этом у 1 больного поражение глаз было первым симптомом саркоидоза. У 1 пациентки установлен саркоидоз лобной кости с деструкцией костной ткани. Крепитация при аускультации легких у лиц с саркоидозом не выслушивалась ни в одном случае. В отличие от других групп ИЗЛ, у большинства пациентов с саркоидозом существенных отклонений показателей спирометрии и бодиплетизмографии, так же, как и признаков ДН при проведении пульсоксиметрии, не выявлено.

Необходимо отметить, что с учетом формирования регистра ИЗЛ в исследовании не рассматривались данные пациентов с медиастинальной лимфаденопатией без вовлечения в патологический процесс легочного интерстиция. В большинстве случаев ( $n = 26$ ) саркоидоз представлен медиастинально-легочной формой, при этом интерстициальное поражение легких не сопровождалось медиастинальной лимфаденопатией только у 6 пациентов. У абсолютного большинства больных ведущим КТВР-симптомом была двусторонняя мелкоочаговая диссеминация, признаки ограниченного фиброза легочной ткани определялись только у 6 пациентов.

У 27 из 32 пациентов диагноз саркоидоз подтвержден при исследовании легочных биоптатов и / или медиастинальных лимфатических узлов. Таким образом, морфологическая верификация диагноза саркоидоза, в т. ч. с учетом биопсии кожи, получена

у 91 % больных. В остальных случаях пациенты отказались от морфологического подтверждения диагноза.

По данным анамнеза, 13 (41 %) пациентов когда-либо  $\geq 3$  мес. принимали системные ГКС, из них 7 человек вынужденно принимают данные препараты в настоящее время в связи с рецидивирующими клиническими проявлениями заболевания.

К группе редких / других ИЗЛ отнесены 12 пациентов (8 женщин в возрасте  $46,6 \pm 11,6$  года; 4 мужчины в возрасте  $64,8 \pm 10,3$  года), при этом верифицированы следующие диагнозы: хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония ( $n = 5$ ), лимфангиолейомиоматоз ( $n = 3$ ), лангергансочлесточный гистиоцитоз ( $n = 2$ ), альвеолярный микролитиаз ( $n = 1$ ) и легочный альвеолярный протеиноз ( $n = 1$ ). Жалобы на одышку I–III степени по шкале mMRC предъявляли 8 пациентов, кашель отмечен в 100 % случаев. Эозинофильные пневмонии диагностированы на основании рентгенологических и клинико-лабораторных данных (эозинофилия жидкости бронхоальвеолярного лаважа и / или мокроты), в 4 случаях заболевания (гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, альвеолярный протеиноз, микролитиаз) подтверждены результатами гистологического исследования биоптатов легких.

Полученные данные по частоте встречаемости различных нозологических вариантов ИЗЛ, представленных в регистре Иркутска, в целом соответствуют результатам эпидемиологических исследований, обобщенных в монографии Европейского респираторного общества [2], согласно которым саркоидоз выявляется в 23–38 % случаев всех ИЗЛ, 30 % приходится на ИЗЛ с установленными причинами, 26 % всех интерстициальных поражений составляют ИИП. При этом наиболее частой формой ИИП является ИЛФ (19 % в структуре всех ИЗЛ – 2-я позиция по отдельным нозологиям после саркоидоза).

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в Турции и Греции, продемонстрирована аналогичная статистическая структура ИЗЛ, при этом саркоидоз явился самой часто встречающейся нозологией – 34–37 %; ИИП составили 23,7 %, ИЛФ – 19,9 % всех ИЗЛ, интерстициальная патология, ассоциированная с СЗСТ, – 12,4 %, криптогенная организирующаяся пневмония – 5,3 %, гистиоцитоз – 3,8 %, ГП – 2,6 %, неклассифицируемые ИЗЛ – 8,5 %. При этом морфологическая верификация диагноза выполнена в 40,4 % всей интерстициальной патологии [9, 10].

По данным национального регистра Дании, в котором не рассматривались гранулематозы, также наиболее часто встречающимся ИЗЛ оказался ИЛФ (28 %), при этом выявлено большое количество неклассифицируемых интерстициальных пневмоний (24 %), а ИЗЛ, ассоциированные с СЗСТ, аналогично полученным авторами настоящей работы данным, составили 14 % – по 7 % на случаи ГП и НСИП [8].

По данным индийского регистра, ИЛФ диагностировался значительно реже – в 13,7% случаев [16,

17]. Близкая частота ИЛФ – 12,5% – получена в исследовании, в т. ч. гистологическом, проведенном в Краснодарском крае [18].

По данным краткого обзора эпидемиологических исследований показано, что частота ИЗЛ в различных популяциях значительно варьируема, что может быть связано с гетерогенностью возрастных, гендерных и расовых факторов, особенностями внешней среды, оказывающими разнообразное влияние на структуру ИЗЛ.

По данным иркутского регистра, структура ИЗЛ в целом отражает основные закономерности, приведенные в других работах. Преобладают 3 группы интерстициальных поражений: установленной этиологии, идиопатические пневмонии и саркоидоз. Однако по результатам настоящего исследования в группе ИИП преобладает НСИП и значительно реже встречается ИЛФ ( $\leq 5$  % всех случаев ИЗЛ), что требует дальнейшего накопления материала и его анализа. Необходимо отметить, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в других исследованиях существенно различаются. Такая вариабельность показателей, вероятнее всего, обусловлена не только недостаточной информированностью и настороженностью врачей в отношении ИЛФ, но и значительными диагностическими трудностями. По результатам международного исследования по диагностике ИЛФ с участием врачей респираторного профиля ( $n = 1141$ ) и экспертов ( $n = 34$ ) в области ИЛФ показаны значительные различия в согласованности диагноза ИЛФ. Так, при расчете взвешенного коэффициента каппа Коэна ( $\kappa_w$ ), позволяющего оценить степень врачебного согласия в установлении клинического диагноза ИЛФ, самый низкий коэффициент ( $\kappa_w = 0,46$ ) отмечен в группе врачей респираторного профиля (пульмонологов) без проведения мультидисциплинарной дискуссии, тогда как многопрофильное обсуждение вероятности диагноза ИЛФ в каждом случае увеличивало степень согласия ( $\kappa_w$ ) до 0,56 ( $p < 0,001$ ). Самый высокий уровень согласия диагноза ИЛФ отмечался в группе экспертов в области ИЛФ ( $\kappa_w = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ) [25].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИЛФ указывается на важность мультидисциплинарной дискуссии с участием пульмонологов, рентгенологов и морфологов с опытом диагностики ИЗЛ. Особое значение мультидисциплинарный подход имеет в ситуации радиологического и морфологического несоответствия. В случае невозможности многопрофильного обсуждения ИЗЛ в общем и ИЛФ в частности пациента с интерстициальным поражением легких следует направить на консультацию к соответствующему эксперту [26].

## Заключение

Необходимо отметить, что диагностика интерстициальных поражений легких и ИЛФ как одного из самых неблагоприятных вариантов ИЗЛ вызывает

значительные трудности у врачей первичного звена и пульмонологов, что подтверждается перечнем направительных диагнозов пациентов на консультацию в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», среди которых чаще всего встречалась затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония. Кроме того, длительный период от момента появления первых симптомов до постановки диагноза ИЗЛ существенно ухудшает клинико-функциональное состояние пациента, сопровождаясь прогрессирующими необратимыми изменениями легочной ткани. Точность постановки диагноза зависит от качества проведенного обследования, включая анамнез, а также тщательную аускультацию легких, исследование функции внешнего дыхания, КТВР, профессиональной информированности и клинического опыта врача. Полученные в настоящей работе данные подтверждены результатами многих исследований, при этом успешная и своевременная диагностика ИЗЛ возможна только в рамках мультидисциплинарного подхода, диктующего необходимость участия в диагностическом процессе наряду с клиницистами-пульмонологами специалистов по функциональной и имидж-диагностике, а также морфологов.

#### Конфликт интересов

Авторы не имеют конфликта интересов по публикуемому материалу.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

- Kreuter M., Herth F.J.F., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry – The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res. Int.* 2015; (2015). Article ID 123876. DOI: 10.1155/2015/123876.
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology. ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Antonio K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung disease. *BMJ.* 2015; 350: 1s–12s.
- Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы. *Инфекционные заболевания.* 2016; 3 (3): 68–70.
- Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 114s–118s.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Musellim B., Okumus G., Uzaslan E. et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin. Respir. J.* 2013; 8 (1): 55–62. DOI: 10.1111/crj.12035.
- Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Xaubet A., Ancochea J., Morelletal F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 64–70.
- Lopez-Campos J.L., Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (2): 155–161.
- Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006; 61 (11): 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
- Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial Lung Disease (ILD) in India: Results of a Prospective Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
- Raghu G., Metha S. Interstitial lung disease (ILD) in India: Insights and lessons from the prospective, landmark ILD-India registry. *Lung India.* 2016; 33 (6): 589–591. DOI: 10.4103/0970-2113.192874.
- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44.
- Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum.* 2005; 5 (4): 15–19.
- Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 428–432.
- Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.
- Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. *Lung.* 2017; 195 (1): 87–91. DOI: 10.1007/s00408-016-9952-6.
- Sawahata M., Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (2): 112–116.
- Walsh S., Maher T., Kolb M. et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2017.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.

Поступила 27.06.17

## References

- Kreuter M., Herth F.J.F., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry – The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res. Int.* 2015; (2015). Article ID 123876. DOI: 10.1155/2015/123876.
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology. ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Antonio K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *BMJ.* 2015; 350: 1s–12s.
- Il'kovich M.M., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M. Idiopathic interstitial pneumonias: controversial aspects. *Infektsionnye zabolevaniya.* 2016; 3 (3): 68–70 (in Russian).
- Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 114s–118s.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Musellim B., Okumus G., Uzaslan E. et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin. Respir. J.* 2013; 8 (1): 55–62. DOI: 10.1111/crj.12035.
- Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Xaubet A., Ancochea J., Morelletal F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 64–70.
- Lopez-Campos J.L., Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (2): 155–161.
- Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006; 61 (11): 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
- Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial Lung Disease (ILD) in India: Results of a Prospective Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
- Raghu G., Metha S. Interstitial lung disease (ILD) in India: Insights and lessons from the prospective, landmark ILD-India registry. *Lung India.* 2016; 33 (6): 589–591. DOI: 10.4103/0970-2113.192874.
- Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A. Misdiagnosis of interstitial lung disease in outpatients. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44 (in Russian).
- Il'kovich M.M., ed. Interstitial and orphan lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
- Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Consilium Medicum.* 2005; 5 (4): 15–19 (in Russian).
- Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 428–432.
- Vizel' A.A., ed. Sarcoidosis. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
- Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. *Lung.* 2017; 195 (1): 87–91. DOI: 10.1007/s00408-016-9952-6.
- Sawahata M., Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (2): 112–116.
- Walsh S., Maher T., Kolb M. et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2017.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Therapy of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Clinical Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).

Received June 27, 2017