

Государственное образовательное учреждение
«Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино»

УДК: 616 -006.448 – 031.82 – 06; 616.12; 616.61

..

На правах рукописи

Холова Шахноза Курбановна

**Состояние кардиореспираторной и психовегетативной системы у
пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией**

Диссертация

на соискание ученой степени доктора философии (PhD),
доктора по специальности 6D110104 – Внутренние болезни

Научный руководитель

доктор медицинских наук,

профессор

Мустафакулова Намуна

Ибрагимовна

Душанбе - 2023

Оглавление

Перечень сокращений условных обозначений.....	5
Введение.....	7
Общая характеристика работы.....	11
Глава 1. Обзор литературы.....	17
1.1. Современное представление об интерстициальных заболеваниях Лёгких.....	17
1.2. Неспецифическая интерстициальная пневмония, этиологическая структура	21
1.2.1. Неспецифическая интерстициальная пневмония при множественной миеломе.....	26
1.2.2. Неспецифическая интерстициальная пневмония при ревматоидном артрите.....	30
1.2.3. Неспецифическая интерстициальная пневмония, ассоциирована гиперсенситивным пневмонитом.....	35
1.3. Кардиореспираторные осложнения неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированная множественной миеломой.....	38
1.4. Кардиореспираторные осложнения неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированная ревматоидном артритом.....	43
1.5. Факторы, влияющие на качество жизни больных с НИП.....	45
1.6. Взаимосвязь психовегетативных расстройств с тяжестью течения неспецифической интерстициальной пневмонии.....	48
Глава 2. Материал и методы исследования.....	51
2.1. Клиническая характеристика больных.....	51
2.2. Методы исследований.....	52
Глава 3. Анализ и оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований.....	63

3.1. Частота и этиологическая структура неспецифической интерстициальной пневмонии.....	63
3.2. Основные клинические проявления и синдромы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированная множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперсенситивным пневмонитом.....	64
3.3. Состояние периферического анализа крови у пациентов с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперсенситивным пневмонитом в зависимости от стадия течения и клинической формы.....	76
3.4. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с неспецифической интерстициальной пневмонией при множественной миеломе, ревматоидном артрите и гиперсенситивном пневмоните.....	77
3.5. Состояние цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией.....	80
3.6. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированная с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом.....	82
3.7. Основные рентгенологические признаки неспецифической интерстициальной пневмонией при множественной миеломе, ревматоидном артрите и гиперчувствительном пневмоните.....	84
Глава 4. Анализ и оценка коморбидности и мультиморбидности, качества жизни, кардиореспираторных и психовегетативных расстройств при неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированной с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом	91

4.1. Состояние коморбидного и мультиморбидного статуса и качества жизни у пациентов НИП при ММ, РА и ГП.....	91.
4.2. Анализ кардиореспираторных осложнений у пациентов с НИП, ассоциированных с ММ, РА и ГП.....	93
4.3. Психовегетативные расстройства у пациентов с ММ, РА и ГП.....	99
Обсуждение результатов.....	103
Выводы.....	124
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	125
Список литературы.....	127
Публикации по теме диссертации.....	149

Список сокращений и условных обозначений

- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БАС– бронхоальвеолярный смыв
- ВСК – время свертывания крови
- ДГ – доплерография
- ИИП - идиопатической интерстициальной пневмонии
- ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких
- ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КРС – кардиоренальный синдром
- ММ – множественная миелома
- МОС25(%) FEF25 – минутный объем скорости
- НИП - неспецифическая интерстициальная пневмония
- РФ – ревматоидный фактор
- СОС₂₅₋₇₅ FEF25-75
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ССС - сердечно-сосудистая система
- CD3- (Т-лимфоциты)
- CD4 – (Т-хелперы)
- CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс
- CD20 – (В-лимфоциты)
- CD8+(Т-супрессоры)
- ФВ – фракция выброса
- ЧД (VF) – частота дыхания
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография
- BR- breathing rate (частота дыхания)
- BR - breathing rate (частота дыхания)
- VC % - vital capacity (ЖЕЛ – жизненная емкость легких)
- MVL % - minute ventilation (МВЛ- минутная вентиляция легких)

FVC % - forced vital capacity (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

FEV1 % – forced expiratory volume (ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 первую секунду)

FEV1/ FVC (%) (соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ в первую секунду форсированного выдоха

(ОФВ₁), к полной форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ).

PEF % - (ПОС_{выд} л/с – пиковая объем скорости)

FEV 25-75% - средняя объёмная скорость при выдохе от 25 до 75 %

Введение

Актуальность темы исследования. Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) относится к наиболее часто встречающимся формам идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) [Махматмурадова Н.Н., 2019; Шмелев Е.И., 2020; Cottin V., 2019].

Распространенность НИП изучена недостаточно. Полученные данные в эпидемиологическом исследовании предполагают, что уровень распространенности интерстициальной пневмонии составляет 40 человек на 100 тыс. жителей [Чучалин А.Г., 2017; Илькович И.И., 2018, Шмелев Е.И., 2020].

При тщательном клиническом анализе можно установить, что НИП может быть не только идиопатической, но и может возникать при ревматизме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, гиперсенситивном альвеолите, при иммунодефицитных пневмопатиях (ВИЧ, лейкомия), которые, сопровождаются тромбоцитопенией и гипопроотеинемией [Авдеев С.Н., 2016; Владимирова Е.Б., 2018; Lee Liu., 2022].

Описаны случаи, что НИП встречалась у пациентов, принимавших амиодарон, нитрофураны, метотрексат [Sambattarj G., Voshimura K., 2018; Cottin V., 2019].

Для НИП характерно мономорфное интерстициальное воспаление, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитов и плазматических клеток, что характерно и при миеломатозном поражении легких (при множественной миеломе) [Терпигоров С.А., 2009; Новикова А.А., 2018; Huthison C., 2019].

Морфологически НИП характеризуется некоторыми отличительными особенностями от других видов интерстициальных пневмоний, в частности, своей гомогенностью [Овчаренко С.И., 2019; Аралов Н., Ибадова А.А., 2022].

При НИП изменения могут носить как изолированный характер, так и вплоть до выраженного фиброза, при этом на данном этапе развития заболевания могут присутствовать воспаление или фиброз, тогда как при

обычной интерстициальной пневмонии в различных участках легочной паренхимы могут одновременно наблюдаться и воспалительные и фиброзные изменения [Шмелев Е.И., 2020; Hochhegger B, 2019; Lin Z.S., 2021].

Кроме того, при НИП морфологическая картина имеет диффузный характер [Чучалин А.Г., 2017; Махматмурадова Н.Н., 2022; Matta A., 2020].

При проведении цитологического исследования после проведения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных с НИП не наблюдаются специфичные признаки, несмотря на то, что данная патология значительно отличается от схожих по клинико-рентгенологическим признакам патологий. При данном методе исследования у больных с НИП в БАЛ наблюдается превалирование лимфоцитов (до 40%), некоторое увеличение количества эозинофилов (до 6%), а уровень нейтрофилов не повышается выше 5% [Шмелев Е., 2020; Sambatoro G., 2019; Volkman I.R., 2020].

У пациентов с НИП отмечаются жалобы на сухой кашель, несколько реже они жалуются на симптомы системного характера (повышенная утомляемость, уменьшение массы тела). У некоторых больных (примерно 30%) наблюдается увеличение температуры тела до субфебрильных цифр. В большинстве случаев у пациентов с НИП аскультативно определяется инспираторная крепитация, а примерно в 25% случаев выслушивается инспираторный писк. Такой симптом, как “барабанные палочки” встречается почти у 40% пациентов с НИП, то есть значительно реже, чем при ИЛФ [Визель А.А., Нашатырова М.С., 2017; Lin Z.S., 2021].

Если ранее гистологическая верификация диагноза НИП считалась «золотым стандартом», то в настоящее время этот вид диагностики заменяется комплексным мультидисциплинарным подходом включая всех соответствующих специалистов [Кардангушева А.М., 2018; Овчаренко С.И., 2019; Raghu G., 2018; Samarelli A.V., 2021].

Для верификации диагноза НИП КТВР является «золотым стандартом» [Казымова, Д.В., 2015; Мустафакулова Н.И., 2019; Brown К.К., 2020].

Отличительной особенностью при НИП является обнаружение во время проведения КТВР “матового стекла”, которое нередко сочетается с наличием фиброзных изменений (снижение объема легких, утолщение легочного интерстиция, тракционные бронхоэктазы) [Brown К.К., 2020; Amy Olson, Ву Jouse Lee, 2021]

Прогрессирование НИП сопровождается похуданием (вплоть до кахексии), развитием выраженных дыхательных нарушений, первичной легочной гипертензии с проявлениями легочного сердца и сердечной недостаточности, присоединением вторичной бактериальной инфекции за период от 2-х месяцев до 2-х лет и высоким процентом летальных исходов [Аралов Н.Н., 2022; Hoshegger В., 2019; Brown К.К., 2020].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Прогрессирование лёгочно-сердечной недостаточности сопровождается не только психовегетативными нарушениями, но и сопровождаются кардиоваскулярными и инфекционными осложнениями, что усугубляет течение НИП [Семенова Е.В., 2016; Левин О.С., Мирзокаримова Н.С., 2018; Glaspole I.N., 2017].

Изучение этиологической структуры и состояния кардиореспираторной и психовегетативной системы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией в Республике Таджикистан не нашло своего отражения в доступной литературе.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа проводилась в период с 2015 по 2020 гг на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино», расположенной на базе пульмонологического отделения и, ревматологического отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан и ГУ "Республиканский онкологический научный центр" МЗСЗН РТ, а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан

от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика работы

Цель исследования: изучить состояние кардиореспираторных и психовегетативной системы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и этиологическую структуру НИП.
2. Выявить основные клинические особенности поражений кардиореспираторной и психовегетативной систем у больных НИП.
3. Установить коморбидный, мултиморбидный и иммунологический фон, качества жизни, характерные рентгенологические изменения у больных с НИП, ассоциированных ММ, РА и ГП.
4. Оценить диагностическую и прогностическую значимость эходопплерографических исследований в выявлении морфофункциональных изменений у пациентов с НИП, ассоциированных ММ, РА и ГП.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики кардиореспираторных и психовегетативных дисфункций у пациентов с НИП, ассоциированных с ММ, РА и ГП.

Объект исследования. Объектом исследования явились 127 пациентов с НИП, госпитализированные (2015 по 2020 гг) в пульмонологическое, ревматологическое отделения ГУ НМИЦ Республики Таджикистан и ГУ "Республиканский онкологический научный центр" МЗСЗН РТ.

Предметом исследования является основные клинические проявления и кардиоваскулярные и психовегетативные осложнения при НИП.

Научная новизна исследования. Впервые установлена, что НИП наиболее чаще встречалась у пациентов с ММ (47,2%) и РА (37,0%), тогда как при ГП составили всего лишь в 15,7% случаев. Течение НИП при ассоциации с ММ отличалась выраженным интоксикационным, болевым,

геморрагическим, анемическим и гиперпластическим синдромами по сравнению с НИП, ассоциированная с РА и ГП.

Обнаружена, что НИП наиболее чаще встречается в среднем и пожилом возрасте, клинически отличающиеся непродуктивным кашлем, одышкой, одновременным присутствием в лёгочной паренхиме симптома “матового стекла” и фиброза в отличие от других интерстициальных пневмоний.

Доказано, что при НИП, ассоциированная ММ была присуще анемия и тромбоцитопения тяжёлой степени, увеличение плазматических клеток в крови, выраженное ускорение СОЭ, тогда как при ассоциации с РА и ГП анемия, тромбоцитопения и выраженное ускорение СОЭ были менее характерны.

Обнаружено, что показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с НИП, ассоциированная ММ в терминальной стадии заболевания зависит от коморбидного и мультиморбидного фона пациентов: по мере увеличения коморбидных патологий достоверно снижалась КЖ пациентов и относительное и абсолютное содержание СД3 и СД4 – лимфоцитов, также уровня IgA, IgG и IgM более значительно по отношению пациентов с НИП, ассоциированная с РА и ГП.

Автором выявлена рентгенологическая картина НИП, ассоциированная с ММ в виде: мелких и крупных очаговых инфильтратов, увеличения медиастинальных лимфатических узлов, формирования массивных плевритов и сливающихся очагов на фоне выраженной плазмноклеточной инфильтрации, тогда как при РА и ГП одновременного присутствия симптома «матового стекла» и фиброза в паренхиме легких.

Зарегистрированы кардиореспираторные и психовегетативные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП в виде: кардиальгии, перикардита, легочно-сердечной недостаточности, миокардита у митрального порока сердца и аритмий, формирование лёгочного сердца у

пациентов с ГП, тревожно-депрессивного синдрома, головокружения, бессонницы, снижения памяти, суицидальных действий и нарушения логического мышления.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Ранняя диагностика с обязательным включением КТВР и применение мультидисциплинарного подхода к диагностике НИП, облегчает выявление их частоты и структуры, основных клинико-лабораторных и рентгенологических показателей предотвращая присоединение инфекционных и неинфекционных осложнений, сердечно-сосудистых и психовегетативных расстройств.

Внедрение ЭходопплероКГ и психологических тестов позволяет снизить частоту кардиореспираторных и психовегетативных нарушений и развитие полиорганной недостаточности.

Принципы ранней диагностики НИП могут быть использованы в работе пульмонологов, ревматологов и гематологов и в учебном процессе студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Положения, выносимые на защиту:

1. НИП может возникать при коллагенозах, чаще при ревматоидном артрите, гиперсенситивном альвеолите, при иммунодефицитных пневмопатиях (гемабластозах), которые, сопровождаются тяжелой анемией, тромбоцитопенией и гипопропротеинемией, увеличением плазматических клеток в крови и в костном мозге, выраженным ускорением СОЭ, тогда как при ассоциации с РА и ГП анемия, тромбоцитопения и выраженное ускорение СОЭ были менее характерны. Среди наших наблюдаемых пациентов НИП наиболее часто ассоциировалась с ММ (47,2%) и РА (37,0%), тогда как при ГП составили всего лишь в 15,7% случаев. НИП, ассоциированная с ММ по сравнению с НИП, сочетанная с РА и ГП характеризовалась выраженным интоксикационным, болевым, геморрагическим, анемическим и гиперпластическим синдромами.

2. Кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированные с ММ развивались в основном за счет инфильтрации лимфоцитов и плазматических клеток в паренхиму легких и сердце, и проявлялись в виде: кардиалгии, миокардита, перикардита, легочно-сердечной недостаточности; митрального порока сердца и аритмий при РА, чаще формированием лёгочного сердца у пациентов с ГП. Психовегетативные расстройства у всех групп оказались разной степенью выраженности, сопровождающиеся тревожно-депрессивным синдромом, эмоциональной лабильностью и раздражительностью.

3. Кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА развивались в основном в III стадии заболевания и при ГП в хронической стадии заболевания отягощая коморбидный фон пациента. Коморбидная и мультиморбидная патология у больных с НИП, сочетанная ММ, РА и ГП резко подавляет показатели клеточного и гуморального иммунитета, снижает КЖ пациентов. Рентгенологическая картина при НИП, ассоциированная ММ характеризовалась формированием мелких и крупных очагов на фоне выраженной плазматической инфильтрации, увеличением лимфатических узлов средостения, формированием массивных плевритов и сливающихся очагов, тогда как при РА и ГП обнаружено одновременное присутствие симптома «матового стекла» и фиброза в паренхиме легких.

4. Сопоставление средних величин показателей морфофункционального состояния сердца дал возможность обнаружить значительное увеличение всех размеров правого и левого желудочка сердца у пациентов с ММ осложненная миокардитом и легочно-сердечной недостаточностью в виде: нарушения внутрисердечной гемодинамики, увеличение размеров и объёмов камер сердца, снижении ФВ и ударного объёма желудочков по сравнению с таковыми у пациентов РА и ГП.

5. Алгоритм ранней диагностики диагностики НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП включает: предположение НИП, выявление этиологических моментов, стерильная пункция, цитохимическое исследование костного мозга, клиничко-гематологические, иммунологические, аллергологические, рентгенологические исследования, исследование клеточного состава БАЛ и психодиагностические исследования.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель, задачи и тематика исследования, а также примененные в ходе работы клиничко-инструментальные, психодиагностические методы диагностики соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110104 – Медицина – Внутренние болезни (гематология, ревматология, пульмонология).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Автор лично проводил подробный анализ современной литературы, охватывающей представления о кардиореспираторных и психовегетативных расстройствах при НИП, проведен тщательный анализ результатов исследования и полученные данные обработаны с использованием современных статистических методов.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на 67-ой, 68-ой, 69-ой годовых научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино «Посвященной 80-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021) (Душанбе, 2019); «Фундаментальные основы инновационного развития науки

и образования» (Душанбе, 2020); «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021), (Душанбе, 2021); с международным участием, «на заседании объединенной межкафедриальной экспертной проблемной комиссии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино по терапевтическим дисциплинам (Душанбе, протокол №3, 2019г.). Основные положения и материал диссертации внедрены в практику обследования пациентов в гематологическом отделении ГУ НМЦЗ РТ.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации: Диссертационная работа изложена на 151 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и публикации по теме диссертации. Библиографический указатель содержит 197 источник, из них 113 - на русском и 84 – на английском языках. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами, 12 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современное представление об интерстициальных заболеваниях лёгких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диссеминированные заболевания легких, или диффузные паренхиматозные заболевания легких сопровождающиеся поражением интерстициальной ткани легких и отличающимися своими клиническо-рентгенологическими и патогистологическими особенностями [24, 26, 27, 46, 75, 94].

Врачи любых специальностей амбулаторной практики могут сталкиваться значительными трудностями в постановке диагноза совершая многочисленных диагностических и терапевтических ошибок [22, 29, 30, 34, 41, 62, 101].

Эпидемиологические исследования и выживаемость по поводу ассоциированных интерстициальных заболеваний легких проведены в ограниченных количествах. Проведены 17 научных исследований, изучающие распространенность, заболеваемость и частота ИЗЛ. Частота варьировала от 1 до 31,5 на 100 000, а распространенность колебалась от 6,3 до 71 на 100 000 населения [12, 13, 26, 33, 126].

Наиболее чаще в Северной Америке и Европе были распространены идиопатический легочный фиброз и саркоидоз легких, в Индии (10,7-47,3%) и Пакистане (12,6%) экзогенный аллергический альвеолит, в Бельгии (7,5%), в Канаде (33,3%), и в Саудовской Аравии (34,8%) заболевания соединительной ткани ИЗЛ [126, 133, 142, 170].

Широкий поиск в библиотеках MEDLINE и Embase о распространенности и заболеваемости различных форм ИЗЛ были выделены и объединены наиболее чаще фиброзирующие ИЗЛ.

В Европе этот показатель составляет от 6,3–76,0 на 100 000 населения, в США 74,3 на 100 000 человек. Распространенность остальных форм ИЗЛ в целом колебалась от 16,7 на 100 000 населения [126].

Анализ эпидемиологического исследования заболеваемости ИЗЛ за период с 2010 по 2019 года показал о наиболее частой распространённости саркоидоза легких. В США (2019 г.) ИЗЛ было зарегистрировано 65484 случаев [133, 146].

Мужской пол, пожилой и старческий возраст являются факторами высокого риска развития ИЗЛ. ИЗЛ наиболее чаще ассоциировались с курением, гепатитом С, туберкулезом легких, пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких, достоверно с развитием интерстициального заболевания легких, что требует мультидисциплинарного подхода [54, 57, 98, 142, 164, 192].

Согласно исследованиям Турецкого торакального общества по заболеваемости ИЗЛ составляют 25,8 на 100 000 жителей, в США – 6,8 – 8,8; в Германии, Австрии и Швейцарии от 3,35 до 7,76. ИЗЛ чаще встречаются в среднем и пожилом возрасте. В Великобритании распространённость ИЗЛ составляет 6 на 100 000 населения [95, 116, 118, 160].

По результатам пульмонологического центра РФ, распространённость ИФА составляет около 9-11 на 100 000 населения. ИФА (болезнь Хаммена и Рича) относится к наиболее распространенным формам ИЗЛ и характеризуется воспалительным и фиброзным поражением легочной паренхимы, сопровождающиеся прогрессирующей дыхательной недостаточностью [3, 27, 127, 157].

Распространённости ИФА в РФ составляет от 8 до 63 на 100 000 населения, в Нью-Мексико - 20,2 случая, в США и в Великобритании – 6 на 100 тыс. населения в год [118].

Существуют более 200 ИЗЛ, большинство из них отличается с хроническим диффузным течением на фоне воспалительного процесса и фибротических изменений [76, 151].

В 2002 г. классификация ИЗЛ пересмотрены и в 2013 году в полной мере доработаны. Согласно международным классификациям ИЗЛ существуют с известной причиной (лекарственные, коллагенозы, васкулиты, метеорологические), с неясной этиологией (идиопатические) (фиброз легких, НИП, бронхиолит, обусловленный ИЗЛ, десквамативная форма интерстициальной пневмонии, криптогенная организуемая пневмония, лимфоидная форма интерстициальной пневмонии, плевропаренхиматозный фиброэластоз), обусловленные гранулематозным поражением легких (гиперсенситивный пневмонит, саркаидоз легких), а также редкие формы заболевания (эозинофильная пневмония, легочный альвеолярный протеиноз, лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса) [1, 10, 82, 195].

Проведенные исследования доказывают, что гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) относится к наиболее частым формам ИЗЛ (47,3 %), идиопатический легочной фиброз составляет всего - 13,7 %, ИЗЛ, сочетанные с коллагенозами наблюдались в 13,9 % случаев [25, 39, 45, 74, 122, 159].

В проведенном других исследованиях показано, что ИЗЛ, связанные с системными патологиями соединительной ткани занимают лидирующее место, на втором месте находятся гиперчувствительный пневмонит, 3 место занимает медикаментозное поражение легких [44, 74, 77].

В РФ среди ИЗЛ главенствующие место занимают саркоидоз, НИП, идиопатический легочной фиброз и гиперчувствительный пневмонит [11].

Среди ИЗЛ у детей лидирующее место занимает облитерирующий бронхиолит (52,08%), на второй план выступает гиперчувствительный

пневмонит (39,59%), тогда как идиопатический фиброзирующий альвеолит составляет всего 8,33% случаев [10, 127].

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) наиболее чаще встречаются среди ИЗЛ имея неблагоприятный исход и высокий прогноз летальности [10, 58, 125, 127, 162, 174].

Наиболее частыми осложнениями ИФА являются: рак легкого, присоединение вторичной инфекции, легочная гипертензия и пневмоторакс на фоне иммунодефицитного состояния снижающие общую выживаемость [193, 196].

Ранняя диагностика осложнений ИФА, с мультидисциплинарным подходом предотвращает развитие грозных легочных и внелегочных осложнений. Факторами риска развития и летальности при склеродермии являются: ИЗЛ и легочная гипертензия. На современном этапе роль морфологических исследований снижается в диагностике ИЗЛ в связи с небезопасностью хирургических вмешательств и в большинстве случаев их заменяют комплексными обследованиями с привлечением смежных специалистов (пульмонолога, торакального хирурга, онколога, морфолога, рентгенолога) [34, 39, 47, 54, 76].

Из-за тяжести течения состояния при НИП (гипоксия, легочная гипертензия, кровохарканье, аритмии, искусственная вентиляция легких, сердечно-сосудистая недостаточность и почечная недостаточность) выполнять торакоскопическую биопсию не рекомендуется [171].

У всех форм ИЗЛ клинико-лабораторные, функциональные и рентгенологические показатели схоже между собой. Основными клиническими проявлениями ИЗЛ являются: одышка, сухой кашель, кровохарканье, повышение температуры тела, мышечные и головные боли, слабость, крепитирующие хрипы в легких. На КТВР выявляют понижение прозрачности интерстиция по типу «матового стекла» в острых вариантах, бронхоэктазы, а также увеличение толщины междольковых перегородок с

появлением изменений по типу «сот» при хроническом течение заболевания [11, 22, 33, 36, 44, 75].

ИЗЛ в основном развивались среди курящих пациентов, страдающих в анамнезе гепатитом, туберкулезом легких, пневмонией и ХОБЛ. Среди пациентов старше 70 лет мужского пола, по отношению лиц старше 40 лет риск развития ИЗЛ увеличивается в 6,9 раза [7, 8, 32, 44].

ИЗЛ характеризуются воспалительным и фиброзным поражением легочной паренхимы, сопровождающиеся прогрессирующей дыхательной недостаточностью, общностью клинико-лабораторных и рентгенологических показателей. Ведущими клиническими симптомами являются: одышка, сухой кашель, кровохарканье, лихорадка, миалгии и головные боли, слабость и наличие крепитирующих хрипов в легких. Эхокардиографическая картина при ИФА в зависимости от возрастной группы были различными [42, 79, 140].

Среди ИЗЛ лидирующее место занимают саркоидоз, НИП, идиопатическая форма фиброза легких и гиперчувствительный пневмонит [9, 140, 141].

Таким образом, проведенные эпидемиологические исследования доказывают, что наиболее чаще в Северной Америке и Европе распространены ИФА и саркоидоз легких, в Индии и Пакистане экзогенный аллергический альвеолит, в Бельгии в Канаде и в Саудовской Аравии заболевания соединительной ткани ИЗЛ. В РФ распространённость ИФА составляет около 9-11 на 100 000 населения. В РФ среди ИЗЛ главенствующие место занимают саркоидоз, НИП, идиопатический легочной фиброз и гиперчувствительный пневмонит.

ИЗЛ в основном развивались среди курящих пациентов, страдающих в анамнезе гепатитом, туберкулезом легких, пневмонией и ХОБЛ старше 70 лет.

1.2. Неспецифическая интерстициальная пневмония, этиологическая структура

НИП относится к вариантам идиопатической интерстициальной пневмонии и отличается не специфичностью клиническо-рентгенологических и морфологических данных [4, 134, 152].

Существует две формы НИП: фиброзная и клеточная. Фиброзная форма отличается с неблагоприятным прогнозом, тогда как клеточная характеризуется благоприятным течением и хорошо поддается к проводимой терапии [154, 185].

Рентгенологические признаки проявления в виде двустороннего снижения прозрачности легочной ткани в виде «матового стекла». Фиброзная форма НИП характеризуется утолщением и уплотнением межаэволярных перегородок, умеренным воспалительными изменениями и сохранением легочного объема. При клеточной форме НИП обнаруживаются воспалительные инфильтрации и гиперпролиферация пневмоцитов [2, 70, 75].

В основном НИП страдают женщины в возрасте 45 до 50 лет. В большинстве случаев причинный фактор выявить не удастся. Описаны случаи, что НИП у пациентов с патологиями соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит), иммунодефицитных состояниях, гиперчувствительном пневмоните, гемобластозах, после приёма амиодарона, нитрофурана, метотрексата [5, 6, 154, 155].

На современном этапе ингибитор протеаса бортезомиб относится более эффективным методам химиотерапии при ММ. Хотя выделяют побочные действия бортезомиба (Дезатиниб) на легкие, желудочно-кишечный тракт, на периферическую нервную систему и на гематологические показатели в виде тромбоцитопении. Метаболиты бортезомиба накапливаясь в легких, поражают интерстициальную ткань, вызывая НИП [135, 161, 162, 185].

Корейские ученые описывали случай из практики лекарственно-индуцированной НИП у 63-летней пациентке с диагнозом «Множественная миелома, рецидив». Со слов пациентки в течение длительного периода без

контрольно принимала седативный препарат, обладающий тератогенным действием - талидомид (100 мг в день), после чего начали ее беспокоить сухой кашель и одышка. На рентгенограмме и КТВР обнаружили снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» с двух сторон. В биоптате обнаружили хронический воспалительный процесс и интерстициальный фиброз. После прекращения приема препарата общее состояние несколько улучшилось, но рентгенологическая картина оставалась по-прежнему [185, 189, 190, 193].

Brown К.К. (2020) описывал клинический случай НИП у 62 летней шотландки, страдающей псориазом, с отягощенным соматическим анамнезом. Из анамнеза заболевания выяснилось, что у пациентки одновременно сопутствовали несколько заболеваний: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, рак матки и молочной железы, варикозное расширение вен нижних конечностей с признаками тромбоза, ангионевротический отек. Пациентка получала метотрексат за 10 месяцев до обращения по 20 мг 1 раз в неделю, фолиевую кислоту ежедневно, антигипертензивный препарат - рамиприл, атенолол; гиполипидемическое лекарственное средство - аторвастатин, седативное средство - темазепам. Через некоторое время у больной появился сухой кашель, боль в грудной клетке, тошнота и рвота. На рентгенограмме было обнаружено картина НИП: снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». При объективном осмотре: на кожи живота, предплечья, рук, лба визуализируются псориазическая сыпь. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст., ЧСС - 88 уд. в мину., ЧД - 24 вдоха в мин. Сатурация составила -88%. Аускультативно в обеих сторон выслушивали крепитирующие хрипы. Гемограмма была в пределах нормы. Анализы крови были в пределах нормы.

На ЭКГ – снижение процессов реполяризации, гипертрофия левого желудочка. На рентгенограмме: обнаружено диффузное затемнения по типу матового стекла. В бронхоальвеолярном лаваже атипичные клетки не

обнаружены. Результаты трансбронхиальной биопсии показали неспецифические признаки воспаления: лимфоцитарное интерстициальное изменения, гиперплазия эпителиальных клеток [99, 101, 175].

Все наркотические средства токсично влияют на легочную паренхиму, вызывая НИП. Хорошо собранный анамнез и своевременная диагностика наркомании и НИП предотвращает легочные и внелегочные осложнения [109, 180186].

Распространённость НИП недостаточно изучена. Изучение распространенности НИП показало, что данный уровень составляет примерно 40 на 100 тыс. населения [21, 126].

Патоморфологическая картина при НИП отличается диффузным поражением легочной ткани, одновременным существованием воспалительного процесса и фиброзных изменений [4, 100].

Клеточный вариант БАС не имеет признаков, специфичных именно для НИП. При цитологическом варианте НИП в бронхоальвеолярном смыве выявляют преобладание лимфоцитов (40%) над содержанием эозинофилов (6%) и нейтрофилов (5%) [174].

Клинические проявления при НИП характеризовались наличием одышки, сухого кашля, общей слабостью, повышением температуры тела, наличием крепитирующих хрипов и синдрома «барабанных палочек». У всех пациентов с НИП обнаруживают нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу [152, 154, 161].

НИП наиболее чаще бывает идиопатическим, но может встречаться у пациентов инфицированных с ВИЧ, диффузными заболеваниями соединительной ткани, ЭАА, при медикаментозной интоксикации. НИП относится к хронической интерстициальной пневмонии, характеризующийся скудностью гистопатологических проявлений, отлучающийся от других форм интерстициальных пневмоний появлением однотипных уплотненных гранулем, утолщенных межальвеолярных перегородок и фибротических

изменений, лимфоцитарно- эозинофильной инфильтрации [131, 136, 141, 147].

Ибодова И.А. (2020) доказал прогностическую значимость сурфактального белка D (SPD) при иммунном ответе НИП [23].

Лабораторные анализы крови при НИП не имеют специфичных изменений, наблюдается значительное увеличение СОЭ и показателей ЛДГ в сывороточной крови [153].

При рентгенологическом исследовании у больных с НИП наблюдаются двухсторонние диффузные поражения с наличием симптома «матового стекла», также в нижних отделах легких отмечаются ретикулярные изменения наряду с фиброзными изменениями [66, 116].

Идиопатический фиброзирующий альвеолит чаще осложняется легочной гипертензией и клиническая картина проявляется в виде НИП. На КТВР обнаруживается умеренное утолщение межальвеолярных перегородок без сотовых изменений [147].

Таким образом, НИП относится к вариантам идиопатической интерстициальной пневмонии и отличается не специфичностью клиническо-рентгенологических и морфологических данных. Фиброзная форма НИП характеризуется более неблагоприятным течением по отношению клеточной формы. НИП наиболее чаще страдают женщины в возрасте 45 до 50 лет.

Рентгенологические проявления отличается двусторонним снижением прозрачности легочной ткани в виде «матового стекла», тогда как фиброзная форма утолщением и уплотнением межальвеолярных перегородок и формированием «сотового легкого».

В большинстве случаев причинный фактор выявить не удастся. Описаны случаи, что НИП у пациентов с патологиями соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит), иммунодефицитных

состояниях, гиперчувствительном пневмоните, гемобластозах, после приёма амиодарона, нитрофурана, метотрексата.

1.2.1. Неспецифическая пневмония при множественной миеломе

Неспецифическая интерстициальная пневмония чаще развивается при терминальной стадии ММ (парапротеинемическая лейкемия), при наличии ХПН и или агранулоцитоза [14, 15, 18, 43, 53].

Не всегда удается диагностировать НИП у пациентов с ММ, т.к. на фоне агранулоцитоза воспалительный процесс не всегда визуализируется. НИП в основном развивается в результате миеломной плазмоклеточной инфильтрации, нефрогенного отека легких [16, 17, 90, 137, 138].

В большинстве случаев обнаруживают рецидивирующее течение НИП. На фоне развившейся ХПН течение НИП усугубляется, отмечается прогрессирующая слабость, присоединяется непродуктивный кашель, появляются тошнота и рвота, головные боли, увеличение АД и температуры тела, появляются болевые ощущения в грудной клетке, крепитирующие хрипы, выраженное ускорение СОЭ [128, 146, 156, 177].

Описаны случаи генетических расстройств и прогностическая значимость цитокинов при ММ [87, 111].

Оссальгии в грудной клетке, артралгии и поражение плоских и трубчатых костей у больных с ММ всегда сопутствуют при терминальной стадии заболевания, что затрудняет диагностику НИП [53].

При НИП у пациентов с ММ в БАЛ обнаруживают ассоциацию микроорганизмов (*S. Aureus*, *H. Influenza pneumoniae*, *Escherichia coli*, Дрожжеподобные грибы) [49, 139, 152].

НИП при ММ на КТВР отличается двусторонностью поражения лёгких, появлением крупно-очаговых инфильтратов, лимфоденопатией, развитием плевритов и абсцессов [143].

НИП, ассоциированная с ММ протекает крайне тяжёлом состоянии с полиорганной недостаточностью и тромбоэмболическими осложнениями.

Основные причины гиперкоагуляции и развития тромбоза при ММ связаны: с действием иммуноглобулинов на основу фибрина, влиянием воспалительных цитокинов на эндотелий, с непосредственным повреждением эндотелия продуктами синдрома «лизиса опухоли» или же после проведения ПХТ [38, 144, 145].

Наиболее частыми легочными осложнениями при ММ является: экссудативный плеврит, абсцесс легких, дыхательная недостаточность, плеврит, деструкция лёгких, септикопиемия и синдром оссалгии, напоминающая ревматическую лихорадку [18, 87, 187, 188].

В настоящее время у большинства пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, патологиями желудочно-кишечного тракта и онкогематологическими заболеваниями обнаруживают НИП [158].

Ретроспективно были проанализированы 46 историй болезней с гистологически подтвержденным диагнозом - НИП. Из 46 пациентов с НИП у 24 были выявлены сопутствующие патологии: полимиозит (n=12), 5 системный склероз (n=5), ревматоидный артрит (n=2), синдром Шегрена(n=2), язвенный колит (n=1), билиарный цирроз (n=1), и множественная миелома (n=1), а у 22 больных сопутствующие заболевания не были выявлены. У всех пациентов патологоанатомически было обнаружено пневмонит лимфоцитарного типа. Различить клинические проявления НИП с фоновыми заболеваниями и без такового было невозможным [19, 43, 47, 49, 50].

Таким образом, НИП развивается при терминальной стадии ММ, при наличии ХПН и или агранулоцитоза, в результате миеломной плазмоклеточной инфильтрации и нефрогенного отека легких. На фоне развившейся ХПН течение НИП усугубляется, прогрессирует интоксикационный, геморрагический, анемический и гиперпластический синдромы, появляется сухой кашель, тошнота, рвота, головные боли,

повышение АД, гипертермия, боль в грудной клетке, крепитирующие хрипы, выраженное ускорение СОЭ.

Для предотвращения висцеральных осложнений необходимо комплексный подход в диагностике НИП при ММ.

Встречались случаи НИП, ассоциированная с гемабластозами. Индийскими учеными был представлен случай из клиники. Пациентка 46 лет. Поступила в клинику с жалобами на боли и отечность в крупных суставах летучего характера, миалгии. Из анамнеза выяснилось, что в течение 3-х месяцев начали беспокоить боли в суставах, недомогание. Спустя 3 недели начали беспокоить сухой кашель, повышение температуры тела, одышка, проливная потливость

При объективном осмотре визуализировалась бледность кожных покровов, периферические лимфоузлы не увеличены. В легких на фоне ослабления везикулярного дыхания выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 135 уд. в мин., частотой дыхания - 33 и сатурация - до 85%.

Результаты микробиологического исследования и БАЛ были не специфическими.

На рентгенографии легких было обнаружено картину неспецифической пневмонии: «симптом матового стекла» с расплывчатой картиной. Окончательный диагноз был выставлен после биопсии легких. Парентеральное назначение ГКС терапии привела к улучшению состояния пациентки в виде исчезновения проявлений суставного синдрома и симптомов НИП.

В общем анализе крови было выявлено анемия, тромбоцитопения (37 000/мм³). После кортикостероидной терапии (60 мг/день), приема препаратов кальция и алендроната уровень тромбоцитов начали подниматься.

На миелограмме было обнаружено картина острого лимфобластного лейкоза (38% атипичных лимфоцитов).

Был выставлен окончательный диагноз: Острый лимфобластный лейкоз. Двусторонняя неспецифическая интерстициальная пневмония.

Ретроспективный анализ историй болезней у 148 детей с ОЛЛ показал, что у 34 развилась двусторонняя НИП. После проведенной программной химиотерапии в 99% случаев добились полную клинико-гематологическую ремиссию, 16 пациентов получали метатрексат, 14 - сочетанную химиотерапию с винкристином, преднизолоном и 6-меркаптопурином, в то же время 4 пациентов соответствующую терапию не получали. Спустя 18 дней у 30 больных улучшилось общее состояние, исчезли рентгенологические проявления, 4 больные умерли. Посмертно у одного пациента был диагностирован *pneumocystis carinii* и миеломная нефропатия [73, 90, 106].

Развившиеся НИП при гемабластозах ухудшает течение основного заболевания и, несомненно, влияет на выживаемость пациентов [13, 117, 123, 129, 148, 158].

Проведена ретроспективное исследование (1996 – 2008) 42 584 онкологическим пациентам. Из 816 пациентов с ХМ у 61 обнаружена НИП.

Пациенты с ХМЛ, ассоциированные с НИП отличались худшей выживаемостью по отношению больных без НИП [53, 59, 73].

У пациентов с инфекционной пневмонией и неинфекционной НИП по общей выживаемости больных существенных различий не были. По мере прогрессирования анемии и тромбоцитопении у пациентов с лейкемией, ассоциированные НИП риск смертности возрастала [93].

Таким образом, НИП чаще развивается при терминальной стадии множественной миеломы на фоне нефрогенного отека легких, при наличии ХПН и или агранулоцитоза.

В основном обнаруживают рецидивирующее течение НИП. Клинические проявления НИП, ассоциированная ММ отличается прогрессированием заболевания, оссалгией в грудной клетке, артралгией и поражением плоских и трубчатых костей.

При НИП у пациентов с ММ в БАЛ обнаруживают ассоциацию микроорганизмов. На КТВР при ММ обнаруживают крупно-очаговые инфильтраты с двусторонним поражением лёгких, лимфоденопатию, развитие плевритов и абсцессов. НИП, ассоциированная с ММ протекает крайне тяжёлом состоянии с полиорганной недостаточностью.

1.2.2. Неспецифическая интерстициальная пневмония при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит относится к аутоиммунным заболеваниям, причина которого не установлена. Предполагается, что наиболее чаще причиной РА могут быть воспалительный, инфекционный и генетический факторы, дисгормональные нарушения [64].

Наиболее чаще из внесуставных поражений РА до 60% обнаруживают поражение легких в виде интерстициальных заболеваний легких, экссудативного плеврита, бронхиолита, васкулита, бронхоэктазов и легочной гипертензии, что могут быть основной причиной летальных случаев [5, 6, 50, 51].

При ревматоидном артрите в 10-25% случаев отмечается развитие острой и хронической форм интерстициального нефрита, а также амилоидоза почек [52].

Основным проявлением РА относятся поражение суставов, сосудов, глаз и легких. Поражение легких наиболее чаще приводят к смертности. Порой встречаются случаи трудности в диагностике при респираторных проявлениях заболевания. В таких случаях требуется проведение дифференциальной диагностики между системным поражением соединительной ткани и суставным синдромом, встречающиеся при острых воспалительных процессах легких неизвестной этиологии [80, 130].

Интерстициальное поражение легких встречается у 10 - 42% больных с РА. Поражение легких может сопровождаться многочисленными патологиями: НИП, плевритом, васкулитом, легочной гипертензией [172].

Поражение органов дыхания (50-70%) при РА наблюдается наиболее часто и является основной причиной летального исхода. На поздних стадиях заболевания РА характеризуется формированием очаговых изменений (35%), интерстициальной пневмонии (40%) и пневмофиброза (49%) [197].

Очаговые изменения в основном локализованы в верхних долях, и в некоторых литературах их именуют как ревматические узелки. НИП часто ассоциируется системными заболеваниями соединительной ткани и высокими титрами ревматоидного фактора [51].

Поражение легких встречается и при ревматической лихорадке (5-15%) в виде интерстициального пневмонита, плеврита и легочного васкулита [139].

Клинические проявления НИП при РА носит стертый характер. Периодически пациенты только жалуются на инспираторную одышку. По данным литературных источников при НИП, ассоциированной с РА на обзорной рентгенографии обнаруживают изменения в паренхиме легких только у 5% пациентов, на КТВР у 20-63%, при аутопсия более 30% больных. В формировании диффузного интерстициального фиброза большое значение играет ревматоидный фактор (РФ). Так, при ревматоидном артрите в ткани легких обнаруживают отложение IgM [183].

При РА могут наблюдаться все варианты интерстициальной пневмонии: НИП; острая интерстициальная пневмония (ОИП); обычная интерстициальная пневмония (ОИП); криптогенная организирующая пневмония (КОП); лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП); плевропаренхимальный фиброэластоз (ПЭ) [6].

НИП при РА чаще встречается по отношению других типов и отличается симметричными субплевральными интерстициальными изменениями в виде «матового стекла». ОИП в сочетании с РА отличается острым и быстрым

течением, ранним формированием фиброзных изменений в интерстиция легких по типу «сотового легкого». ОИП при РА редко встречается и характеризуется двусторонними внесегментарными интерстициально-альвеолярными инфильтратами. НИП при РА чаще встречается и характеризуется бронхиальной обструкцией и развитием участков уплотнения и ателектаза [51].

Клинические проявления НИП при РА носит стертый характер.

НИП чаще сочетается с ревматоидным артритом и отличается плохим прогностическим фактором. Хотя причины, влияющие на прогноз заболевания малоизвестны. Цель проведенного исследования: установить влияния интерстициальной пневмонии на течение ревматоидного артрита.

При ретроспективном исследовании у 82 пациентов с РА было обнаружено интерстициальная пневмония. Была выявлена плохая выживаемость у этих категорий лиц, по отношению пациентов с ревматоидным артритом без НИП (3,2 и 6,6 лет). Развившийся НИП при РА является основной причиной летального исхода. Для раннего выявления НИП при РА необходимо провести КТВР.

На КТВР у пациентов РА, ассоциированный с НИП в большинстве случаев выявляли бронхоэктазы и сотовые изменения с фиброзом легких. Мадридскими учеными оценена уровень смертности у 242 пациента с РА, ассоциированные с ИЗЛ. С 2005 по 2018 гг проведенное исследование доказало, что основной причиной летальности оказалось присоединение к ревматоидному артриту ИЗЛ. и 50% пациентов умерли в течение 8,3 лет от постановки диагноза ИЗЛ [163].

Была проведена научное исследование по выявлению предикторов прогрессирования на ранних этапах заболевания у пациентов с РА, ассоциированных с ИЗЛ.

Ретроспективно были анализированы истории болезни 201 пациента с РА, ассоциированные с ИЗЛ. Пациенты были распределены на 2 группы: в I

группу вошли пациенты с прогрессирующим течением заболевания; во II со стабильным течением. Комплексно были оценены клинико-лабораторные и рентгенологические показатели. После 3-х месячного наблюдения в более половине случаев (52,5%) у курящих мужчин был диагностирован прогрессирования ИЗЛ. У этих же категорий лиц было выявлено высокие баллы по индексу инвалидности, активности процесса в 28 суставах и в скорости оседания эритроцитов. В динамике заболевания в 7,46% случаев был обнаружен летальный случай, в основном, у мало использующих циклофосфамид и из-за присоединения вторичной инфекции [164, 165, 172].

Риск интерстициального заболевания легких при РА, связанный с возрастом на момент постановки диагноза и связано и длительностью течения РА [183].

Клинические проявления системного ювенильного идиопатического артрита отличаются наличием суставного синдрома, повышением температуры тела, появлением эритематозной сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и присоединением серозита и НИП.

Приведен клинический случай. У тайского 4-летнего мальчика и у 7 летней девочки был обнаружен ювенильный идиопатический артрит, осложненный НИП. У этих лиц наблюдалась длительная лихорадка и эритематозная сыпь, увеличение лимфатических узлов, и серозит. Уровень ферритина был высоким. На КТВР визуализировалась двусторонняя интерстициальная инфильтрация. Была проведена кортикостероидная терапия с метилпреднизолоном, циклоспорином и иммуноглобулином. После проведенной терапии интерстициальные инфильтраты в легких уменьшились, температура тела нормализовалась [35, 120, 135].

РА чаще, ассоциируется обычной интерстициальной пневмонией и НИП. Наиболее частыми факторами риска, способствующие развитию НИП при РА являются: мужской пол, курение, иммунодефицитное состояние [72, 97, 119, 124, 164].

НИП относится одним из идиопатических интерстициальных пневмоний и в большинстве случаев встречаются у женщин в пожилом возрасте. НИП может чаще сочетаться заболеваниями соединительной ткани, гиперчувствительным пневмонитом, с ВИЧ-инфекцией и с другими интерстициальными патологиями. Клинические проявления НИП очень схоже с клиническими признаками гиперчувствительного пневмонита [150].

Таким образом, встречаются случаи трудности в диагностике при респираторных проявлениях РА, что требует проведения дифференциальной диагностики между системными поражениями соединительной ткани. К наиболее часто встречающимся внесуставным поражениям РА относятся: поражение легких в виде интерстициальных заболеваний легких, экссудативного плеврита, бронхиолита, васкулита, бронхоэктазов и легочной гипертензии, что могут быть основной причиной летальных случаев.

1.2.3. Неспецифическая интерстициальная пневмония, ассоциированная гиперсенситивным пневмонитом

Гиперсенситивный пневмонит (ГП) (экзогенный аллергический альвеолит) (ЭАА) относится к ИЗЛ. В результате попадания различных органических и неорганических аэроаллергенов, и характеризуется диффузными воспалительными изменениями в паренхиме лёгких и бронхиол, формированием острого нейтрофильного и мононуклеарного пневмонита с интерстициальной инфильтрацией лимфоцитами [55, 56, 60, 190].

ГП чаще встречается у птицеводов до 14,0%, животноводов до 8,6% и фермеров до 12,0% случаев, контактирующие с заплесневелым сеном [86].

Одышка и сухой кашель могут беспокоить пациентов длительное время. Для верификации диагноза с учётом показаний и противопоказаний проводят биопсию легкого, особенно, при заболеваниях соединительной ткани, гиперчувствительном пневмоните и лекарственной интоксикации [112].

Конституциональные симптомы необычны, хотя возможны субфебрильная температура и недомогание. В зависимости от варианта течения ГП клинические проявления и рентгенологическая картина разнообразна и, похоже, с другими ИЗЛ. В этой связи необходимо дифференцировать с ИФА, милиарным и диссеминированным туберкулёзом, токсическим фиброзирующим альвеолитом, метастатическим поражением лёгких [63, 159].

Острое течение ГП развивается первые часы после контактирования с аллергеном и отличается сухим кашлем, одышкой, головной болью, лихорадкой, ознобом, артралгией и миалгией, тошнотой и слабостью. Аускультативно в лёгких прослушивалась жесткое дыхание [169].

Для ГП характерна частые геморрагические и некротические ангииты [145].

Особенностями подострого течения ГП является стертый характер клинических признаков заболевания, с присоединением в последующем одышки, влажного кашля, увеличения температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела, появление крепитирующих хрипов при аускультации в нижних отделах лёгких. При хроническом течении ГП наблюдается одышка, наличие кашля, недомогание, похудание, кровохарканье, формирование правожелудочковой недостаточности и хронического легочного сердца, и дыхательной недостаточности. Пневмониеподобный вариант ГП характеризовался прогрессированием дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, болями в грудной клетке и появлением рассеянных крепитирующих хрипов в лёгких. Бронхитическая и асмодная форма ГП сопровождался сухим кашлем, экспираторной одышкой, приступами удушья, сердцебиением, артралгией и миалгией и сухими свистящими хрипами в лёгких [159].

Описан случай из клиники: пациента 51-лет, начали беспокоить одышка, сухой приступообразный кашель. Повышение температуры тела,

боли в суставах и в мышцах, потливость и снижение веса отрицал. Со стороны лечащего врача была назначена антибактериальная терапия. От проведенной терапии эффекта не была. Болезнь начал прогрессировать, появилась одышка в покое, приступообразная кашель увеличился. Показатели ФВД нарушены по ретроспективному типу. Аускультативно с двух сторон выслушивались крепитирующие хрипы. На КТВР была обнаружена снижение прозрачности легочной ткани по типу матового стекла, картина полисегментарной интерстициальной пневмонии. В БАЛ обнаружено превалирование лимфоцитов. Кортикостероидная терапия (преднизолон) привела к улучшению состояния пациента, но несмотря на проведенную ГКС терапии общее состояние больного ухудшилось, крепитирующие хрипы увеличились. Была включена оксигенотерапия. На фоне ГКС терапии был назначен азатиоприн в дозе 50 мг/день. После проведенной терапии. Через месяц заметно улучшилось состояние больного.

Следовательно, течение ГП разнообразно и зависит от клинического варианта, от продолжительности контакта с аллергенами.

На рентгенограмме при остром варианте ГП визуализируются локальные «легкие» затемнения и усиление лёгочного рисунка, при подостром варианте обнаруживается симптом «матового стекла», а при хроническом варианте ГП отмечается диффузный пневмосклероз, узелковые инфильтраты и картин «сотого лёгкого» [190].

Морфологическая картина легочной ткани при ГП в зависимости от характера течения патологии характеризуется своим разнообразием. Так, при остром ГП наблюдается наличие интерстициального отёка, развитие бронхиолита, альвеолярные структуры и межальвеолярные перегородки инфильтрированы плазмоцитами и лимфоцитами. При подостром течении обнаруживают неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы и клеточный бронхиолит; при хроническом варианте наблюдалось прогрессирование

пролиферативных процессов с развитием интерстициального фиброза и появление кистозных изменений («сотовое» легкие [25].

В связи невысокой информативностью трансбронхиальная биопсия при ГП не имеет особого значения [25, 45].

Таким образом, для раннего выявления легочных изменений у пациентов ГП необходимо своевременно провести КТВР. Для окончательной верификации диагноза клиничко-лабораторные и рентгенологические данные должны в обязательном порядке интерпретироваться мультидисциплинарным подходом и участием всех смежных специалистов (пульмонолог, фтизиатр, торакальный хирург, онколог, морфолог, рентгенолог).

1.3. Кардиореспираторные осложнения неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированная множественной миеломой

Осложнения со стороны кардиоваскулярной системы при ММ характеризуются с формированием инфекционного-аллергического миокардита, перикардита, ХСН и аритмий [103, 105, 107, 110, 129].

Множественная миелома, ассоциированная с НИП сопровождается остео и цитопенией, гиперкальциемическим синдромом, развитием почечной и сердечной недостаточностью. Развившиеся застойные состояния оказываются резистентными к проведенной мочегонной терапии [79, 81, 107, 155, 166, 167].

Приводятся две случаи развития сердечной недостаточности у пациентов с ММ, ассоциированная с НИП, у которых мочегонная терапия была малоэффективной. Только после получения дексаметазона и противоопухолевых иммуномодуляторов: леналидомида и талидомидола отмечено наибольшее улучшение состояния [110].

Chris Plummer с соавт. (2019) описывали, что большинства пациентов с ММ сочетаются с ССС патологиями как сердечная недостаточность и

кардиомиопатия, обусловленные в основном амилоидным поражением и анемией тяжелой степени. Внедрение современных препаратов при ММ: противоопухолевых иммуномодуляторов и иммуносупрессивных препаратов привело к улучшению выживаемости и продлению продолжительности жизни, но с другой стороны все эти препараты обладают и кардиотоксическим действием [105].

Поражение сердца в виде гипертрофической кардиомиопатии при ММ, ассоциированная с НИП непосредственно связано с плазматической инфильтрацией и применения токсических химиопрепаратов [150].

Кардиальное поражение при ММ, ассоциированная с НИП может проявляться различными клиническими проявлениями: одышкой, кардиалгией, тахикардией, тяжестью и болью в правом подреберье, брадикардией, экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией, глухостью тонов, систолическим шумом на верхушке расширением границ сердца, гипертермией, сердечной недостаточностью [28, 53].

По литературным источникам, у пациентов ММ обнаруживаются: миокардит, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аритмии, экссудативный перикардит [117].

При ММ хроническая сердечная недостаточность и артериальная гипертензия характеризовались одышкой, сердцебиением, расширением шейных вен, отмечалось увеличение печени, появление кардиальгии, отеков в нижних конечностях и мелкопузырчатых хрипов в легких [123].

Описан случай из практики у пациентки с амилоидозом гипертрофической кардиомиопатией, ассоциированного с ММ с развитием сердечной недостаточности, и экссудативного плеврита [155].

Пациентка, 50 лет, обратилась за медицинской помощью с жалобами на прогрессирующую слабость, недомогание, одышку, боли в области сердца, сердцебиение, похудание до 10 кг за последние 9 месяцев. Общее состояние прогрессивно ухудшалось, появилась выраженная одышка, сердцебиение,

слабость, боли в области сердца, недомогание. В миелограмме уровень плазматических клеток была увеличена 17%. Из анамнеза заболевания *болеет* с 2011 г. Заболевание началось остро после перенесенного ОРВИ. Начали беспокоить охриплость голоса, повышение температуры тела, сухой кашель, повышенная потливость, боли в трубчатых костях. Была проведена диагностическая ларингобронхоскопия, где патологических изменений не были выявлены. На Эхо-КГ обнаружены признаки кардиомиопатии и лимфаденопатия средостения.

Была проведена торакотомическая биопсия средней доли легкого, лимфатических узлов средостения.

Результаты гистоморфологического исследования показали саркоидоз лимфоузлов средостения. Кортикостероидная терапия (триамцинолон 12 мг/сут) оказалась неэффективной. Спустя 1 месяца динамика заболевания была отрицательная. Одышка и слабость нарастала, появились боли в грудной клетке.

Справа был обнаружен экссудативный плеврит. Плевральная полость была дренирована со стороны лечащего врача и доза триамцинолона была увеличена до 32 мг/сут. Проведенная терапия оказалась неэффективной.

Гистоморфологическое исследование исключил наличие саркоидоза лимфатических узлов. Фтизиатрами туберкулезное поражение легких был исключен. В МРТ накопление контрастного препарата в области межжелудочковой перегородки свидетельствовало о воспалительных изменениях и наличии гипертрофической кардиомиопатии. На КТ брюшинного пространства было обнаружено объёмное образование правой почки (20×15×23 мм) с накоплением контрастного препарата. Было заподозрено злокачественное поражение правой почки. Проведенная биопсия десен показала положительная окраска на амилоид. Исследование клеточного состава плевральной жидкости показало наличие геморрагического выпота с преобладанием лимфоидных и мезотелиальных клеток.

Был выставлен диагноз: Амилоидоз сердца. Осложнения: ХСН II Б, III ФК. Экссудативный перикардит. Правосторонний экссудативный плеврит. Сопутствующий диагноз: Объемное образование правой почки. Для верификации диагноза больная была госпитализирована.

Общее состояние – средней тяжести. Цвет кожи и слизистых оболочек обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отмечается не большая пастозность нижних конечностей. В легких справа в нижней доли дыхание не проводится. Частота дыхательных движений 19 в минуту. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, на верхушке выслушивается систолический шум. ЧСС - 97 уд./мин. АД – 11./80 мм рт. ст. Пальпаторно живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Гемограмма в пределах нормы, в биохимическом анализе крови обнаружена гипопротейнемия ($55,5 \pm 0,5$ г/л), уровень ЛДГ (276 Ед/л) и С-реактивного белка был повышен (в 2,5 раза).

В общем анализе мочи была выявлена протеинурия – (1,65 промилли.).

На ЭхоКГ регистрирована гипертрофия левого желудочка, умеренное диастолическое наполнение и дилатация предсердий, жидкость в полости перикарда. ФВ 58%.

На рентгенограмме визуализировался признаки двустороннего экссудативного плеврита. На КТВР проявления эмпиемы плевры и плеврального выпота. На МРТ почек обнаружено картина объемного образования правой почки.

Иммуногистохимическим исследованием трепанобиоптата был выставлен окончательный диагноз: Множественной миеломы.

Необходимо отметить, что у больной на первый план выходили клинические проявления сердечной недостаточности без клинических признаков почечной патологии.

Туберкулезное поражение и саркаидоз легких исключались. Долгое время пациентка лечилась под эгидой сердечно-легочной недостаточности.

В ходе обследования врачи сталкивались трудностями в диагностике и длительное время множественная миелома находилась под маской патологии легких и сердца [158].

Таким образом, верификация диагноза ММ, ассоциированная с амилоидозом был выставлен на основании иммуногистохимического исследования, увеличения плазматических клеток в крови в костном мозге и наличием секреции белка Бенс-Джонса в моче. Проведенная химиотерапия ММ, симптоматическая терапия легочно-сердечной недостаточности была не эффективной. Это еще раз доказывает, что поздняя диагностика ММ, ассоциированная с легочно-сердечной патологией отличается не благоприятным исходом. У пациентов с ММ при ХСН на ЭКГ регистрируются признаки гипертрофии миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, на ЭхоКГ отмечается снижение фракции выброса, признаки дилатации полости ЛЖ, гипокинезии ЛЖ, дилатации левого предсердия, гипертрофии миокарда ЛЖ. Повышение тропонина при ММ более 50% указывает о тяжести и степени повреждения миокарда. Ишемические изменения в миокарде на фоне развившийся НИП протекает более сверхагрессивно, так как в этих условиях степень повреждения кардиомиоцитов увеличиваются [107, 178].

Поражение миокарда при ММ сопровождается ранней диастолической дисфункцией, которая неизбежно приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [93, 105, 106, 107].

МРТ сердца может выявлять структуру, отек, инфильтрацию миокарда, а также фиброзные и воспалительные изменения.

Кардиоваскулярные осложнения при множественной миеломе непосредственно связано с плазматической инфильтрацией и применения токсических химиопрепаратов, отличаются формированием миокардита,

кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности аритмий и экссудативного перикардита. Для ранней диагностики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ММ необходимо своевременно провести ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ исследования и наблюдение у кардиолога [78, 84, 89, 90, 103].

Таким образом, при ММ ССС патологии проявляются в виде: сердечной недостаточности и гипертрофической кардиомиопатии, обусловленные с плазматической инфильтрацией, амилоидным поражением, анемией тяжелой степени и применения кардиотоксических химиопрепаратов.

У пациентов с ММ чаще обнаруживают токсический миокардит, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аритмии, экссудативный перикардит.

Кардиальные поражения при ММ проявляются одышкой, кардиалгией, тахикардией, брадикардией, экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией, глухостью тонов, систолическим шумом на верхушке расширением границ сердца, гипертермией, сердечной недостаточностью.

1.4. Кардиореспираторные осложнения неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированная ревматоидным артритом

По литературным данным кардиоваскулярные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная РА могут проявляться в виде: миокардита, коронарита, перикардита, сердечной недостаточности, аритмии, острого коронарного синдрома, артериальной гипертензии. При III стадии РА на фоне НИП острое повреждение миокарда сопровождается тяжелым течением заболевания и является одной из частых причин летальности. На ЭхоКГ обнаруживается резкое снижение фракции выброса [5, 50, 64, 71, 163].

У пациентов с НИП, ассоциированная РА коморбидными кардиоваскулярными патологиями (КВП) чаще всего являются: ИБС, атеросклероз сосудов, нарушения ритма, миокардиты, перикардиты,

кардиомиопатии, коронарные артерииты, клапанные поражения и легочная гипертензия [80, 89, 131, 149, 150].

Артериальная гипертензия у пациентов НИП на фоне РА в пожилом возрасте приводит к раннему формированию диастолической дисфункции левого желудочка и полимиалгии [171, 194].

Анализ отечественных и зарубежных литературных данных показывают, что патогенетические аспекты формирования КВП при РА на фоне НИП разнообразны, но чаще они обусловлены атеросклеротическим и воспалительным поражением и токсическим влиянием многих антиревматических препаратов (ГКС и НПВП). При комплексном клинико-инструментальном исследовании у этих категорий лиц (71,4%) выявлены кардиоваскулярные нарушения. В структуре поражений сердца более половине случаев обнаружены желудочковые нарушения ритма (65,7%), одну четверть составили больные с кардитом (25,7%) и с пороками сердца составили лишь 7,1% больных [197].

Электрокардиографические изменения на фоне НИП, ассоциированная РА, прежде всего, зависят от активности основного заболевания и длительности процесса, сопутствующей патологии и возрастного аспекта. При сопутствии артериальной гипертензии на ЭКГ в основном наблюдались признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушения диастолической функции ЛЖ, нарушения сердечного ритма и проводимости. На ЭхоКГ обнаруживается увеличение левых отделов сердца [6].

При РА на фоне НИП у 25,7% пациентов обнаружено нарушения сердечного ритма с вовлечением эндокарда, что может, свидетельствуют о формировании ревматоидного кардита, на ЭхоКГ было обнаружено диффузное утолщение и неравномерность контуров створок клапанов эндокарда: в 25,7% случаев были поражены створки митрального и в 7,1% - створки митрального и аортального клапанов [52].

При суточном мониторинге на ЭКГ у 47,1% пациентов НИП, ассоциированная РА регистрирована суправентрикулярная экстрасистолия и у 65,7% пациентов диагностирована желудочковая экстрасистолия [159, 184].

У пациентов с НИП на фоне РА обнаружены все виды перикардита. По утверждению некоторых ревматологов поражение перикарда при РА может быть первым клиническим проявлением. Основными клиническими проявлениями перикардита явились: одышка, кардиалгия, тахикардия, сухой кашель, кровохарканье, тяжесть в правом подреберье. Объективно при осмотре у пациентов с НИП, ассоциированный с РА осложненный перикардитом выявляют цианоз кожи, набухание шейных вен, отёки на нижних конечностях, гепатомегалию, перкуторно расширение границ сердца. При перикардите аускультативная характеристика проявляется в виде приглушение или глухости тонов сердца, при сухом перикардите - шум трения перикарда, На ЭКГ регистрируется подъём сегмента ST, на ЭхоКГ определяют количество жидкости в полости перикарда и снижение сократительной способности сердца [52].

Таким образом, кардиоваскулярные осложнения при НИП, ассоциированный РА в основном обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов, прогрессированием воспалительного процесса и токсическим влиянием антиревматических препаратов.

Наиболее частыми коморбидными кардиоваскулярными патологиями у пациентов с РА являются: ИБС, артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов, нарушения ритма, миокардиты, перикардиты, коронарные артерииты, клапанные поражения и легочная гипертензия.

1.5. Факторы, влияющие на качество жизни больных с неспецифической интерстициальной пневмонией

Неспецифическая интерстициальная пневмония, несомненно, снижает качество жизни, но и наоборот, само-по себе качество жизни влияет на течение заболевания [96].

В проведенных исследованиях у больных с НИП были сообщены, что продолжительности их жизни и выживаемость зависит от качества жизни. Прогрессирующая одышка, приступы удушья, выраженность интоксикационного синдрома, недомогание является наиболее частыми клиническими симптомами НИП, что, несомненно, влияет на качество жизни пациента [118].

Проведенное исследование среди 110 пациентов с НИП показало высокую корреляционную связь между качеством жизни и задействованностью к трудовой деятельности ($P = 0,03$), с полом ($P = 0,09$), с возрастом ($P = 0,005$), уровнем образования ($P = 0,003$), семейным ($P = 0,004$) и экономическим состоянием ($P = 0,005$) [113].

В других 3-х исследованиях проведено сравнительный анализ между психологическим состоянием и качества жизни больных с НИП.

Среди больных с НИП были установлены психофизические проблемы (37%; $p < 0,001$); депрессивный и интоксикационный синдромы (47% и 35,0%; $p < 0,001$); экономические проблемы (77,0%; $p < 0,001$) и ролевые проблемы (одышка, приступы удушья, сердцебиение, слабость) (57,0%; $p = 0,024$; $p < 0,001$) [108].

У пациентов с НИП в пожилом и старческом возрасте более значительно были обнаружены психоэмоциональные, депрессивные, экономические проблемы, несомненно, ухудшающие их качество жизни.

Психокоррекционные мероприятия проведенные у пациентов с НИП в пожилом и старческом возрасте значительно улучшали их поведенческий характер улучшая их качества жизни и уменьшению тревожно-депрессивного синдрома [47].

Своевременное применение базисной терапии (ингаляционные и

системные кортикостероиды) при бронхообструктивном синдроме у пациентов с НИР с учетом показаний и противопоказаний, несомненно, улучшали их качество жизни. Исследование качества жизни у 82 пациентов с лейкоемией показал, что химиотерапия на разных стадиях заболевания имели, как позитивные, так и негативные последствия, влияя на качество их жизни. Выживаемость многих пациентов с лейкоемией была ограничена [154].

В условиях пульмонологического отделения у 50 пациентов с ИЗЛ (идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит и асбестоз) было исследовано качество их жизни.

Был применен 4 вида опросников оценивающие качество жизни пациентов: короткий опросник качества жизни (SF-36), шкалу качества благополучности (QWB), опросник хронических заболеваний легких (CRQ) и шкалу респираторного опросника (SGRQ). В результате проведенного исследования было выявлено самые низкие показатели качества жизни.

Результаты исследования показали высокую корреляционную связь между качеством жизни с выраженностью степени одышки и вентиляционными нарушениями легких [173].

Результаты исследования показали, что ранее существовавшие инструменты для оценки качества жизни могут быть применены к пациентам с интерстициальным заболеванием легких, и предполагают, что SF-36 и SGRQ, в частности, являются чувствительными инструментами для оценки качества жизни у этих пациентов. В будущих интервенционных исследованиях пациентов с интерстициальным заболеванием легких следует рассмотреть возможность использования этих мер. В немецком опроснике четко отображены качество жизни пациентов с ИЗЛ (EQ-5D-5L). Была оценена визуально-аналоговая шкала и высокая корреляционная связь между функцией внешнего дыхания с сопутствующими патологиями легких у 229 больных в зависимости от пола, возраста (медиана возраста 63,2), и формы

ИЗЛ. Из 229 пациентов с ИЗЛ у 24,0% выявили идиопатический легочный фиброз и 22,3% саркоидоз легких [118].

У всех пациентов с ИЗЛ был обнаружен низкий уровень качества жизни, нарушения показателей вентиляционной функции легких.

Таким образом, проведенные исследования у пациентов с НИП доказывают, что продолжительность жизни и выживаемость, прежде всего, зависят от качества жизни. Чем тяжелее протекает НИП, тем хуже оказалось качества жизни. Обнаружено высокая корреляционная связь между качеством жизни с психологическим состоянием, трудовой деятельности пациентов, с полом с возрастным аспектом, уровнем образования, семейным и экономическим состоянием.

У пациентов с НИП в пожилом и старческом возрасте более значительно были обнаружены психоэмоциональные, депрессивные, экономические проблемы, несомненно, ухудшающие их качество жизни.

Психокоррекционные мероприятия проведенные у пациентов с НИП в пожилом и старческом возрасте значительно улучшали их поведенческий характер улучшая их качества жизни и уменьшению тревожно-депрессивного синдрома.

1.6. Взаимосвязь психовегетативных расстройств с тяжестью течения неспецифической интерстициальной пневмонии

Расстройства психовегетативной системы является весьма актуальной проблемой современной клинической медицины в связи с разнообразностью клинических симптомов, сложностью диагностики, а также риска развития ряда неспецифических заболеваний легких [14, 36, 37, 42, 66].

Психовегетативные и психоэмоциональные расстройства при длительном течении заболевания и с возрастом возрастают и приводят к присоединению инфекционных осложнений, развитию неспецифической интерстициальной пневмонии, бронхиальной астмы, ИБС, артериальной

гипертензии и др. Расстройство деятельности вегетативной нервной системы у человека приводит к воспалительным процессам в органах дыхания нарушению согласованной работы внутренних органов [20, 61, 69, 83, 179].

При вегетовисцеральной дисфункции у пациентов с НИП выявляют следующие симптомы: одышка, боли в грудной клетке, приступообразный кашель, раздражительность, бессонница, впечатлительность, беспокойства, повышение артериального давления температуры тела, постоянный страх смерти, головокружение, тошнота и рвота [42, 91, 121, 181, 182].

Дыхательная аритмия и постуральные нарушения могут возникнуть по причине изменения показателей газового состава крови и гипоксической энцефалопатией. Нарастание доли CO_2 способствует усилению активности как дыхательного, так и вазомоторного центра. В ответ на эмоциональное напряжение у пациентов с НИП начинают превалировать вегетативные нарушения, что могут привести к срыву вегетативной регуляции внутренних органов, вследствие чего создаётся порочный круг, при этом возникает соматическая патология на фоне психических стимулов [67, 152].

Доказано, что у пациентов с НИП при повышении артериального давления прямо психоэмоциональное перенапряжение, агрессия, уровень возбудимости и тревоги возрастает [14, 26, 21, 121, 153].

Вегетативные расстройства включают тахикардию, гипертонический синдром, сухость во рту, красный дермографизм, гиперсаливацию, гиперемиию кожи, потливость, недержание мочи, запоры, чередующиеся диареей, шум в ушах, сердцебиение и нарушение ритма [21, 22, 26, 152].

Было установлено наличие взаимосвязи между сердечным ритмом и объемом легких. Присоединение НИП и психовегетативных расстройств к основным симптомам ММ усугубляет течение заболевания и влияет на исход заболевания [84, 88, 90].

В некоторых случаях наряду симптомами НИП превалируют психоэмоциональные расстройства: тревожно-депрессивный синдром,

чрезмерная сонливость, снижение аппетита, агрессивность, чувство одиночества, грусть, впечатлительность, одышка, боли в области сердца [14, 46].

Таким образом, психовегетативные расстройства всегда являются проявлением серьезных осложнений. Длительное расстройство деятельности вегетативной нервной системы у пациентов приводит к развитию неспецифической интерстициальной пневмонии, бронхиальной астмы, ИБС, артериальной гипертензии и др.

Раннее выявление причинных факторов НИП предотвращает ухудшение состояния и летальные случаи.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Настоящее исследование проводилось в период с 2015 по 2020 гг на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино», расположенной на базе пульмонологического отделения и, ревматологического отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан и ГУ "Республиканский онкологический научный центр" МЗСЗН РТ.

Обследованы 127 больных с НИП в возрасте от 27 до 63 лет.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц с сопоставимыми половозрастными характеристиками.

Сопоставление возрастного-полового аспекта у больных с НИП представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с НИП по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет								Всего (n=127)	
	27-38 (n=12)		39-49 (n=20)		49-59 (n=32)		60-67 (n=63)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж.	7	5,5	11	8,7	17	13,4	33	26,0	68	53,5
Жен.	5	3,9	9	7,1	15	11,8	30	23,6	59	46,5
Итого	12	9,4	20	15,7	32	25,2	63	49,6	127	100,0

Как видно, в основном преобладали пациенты мужского пола в возрасте 60-67 лет.

Из 127 пациентов с НИП жители села составили 79 человек (62,2%), жители города - 48 человек (37,8%) (рисунок 2.1.)

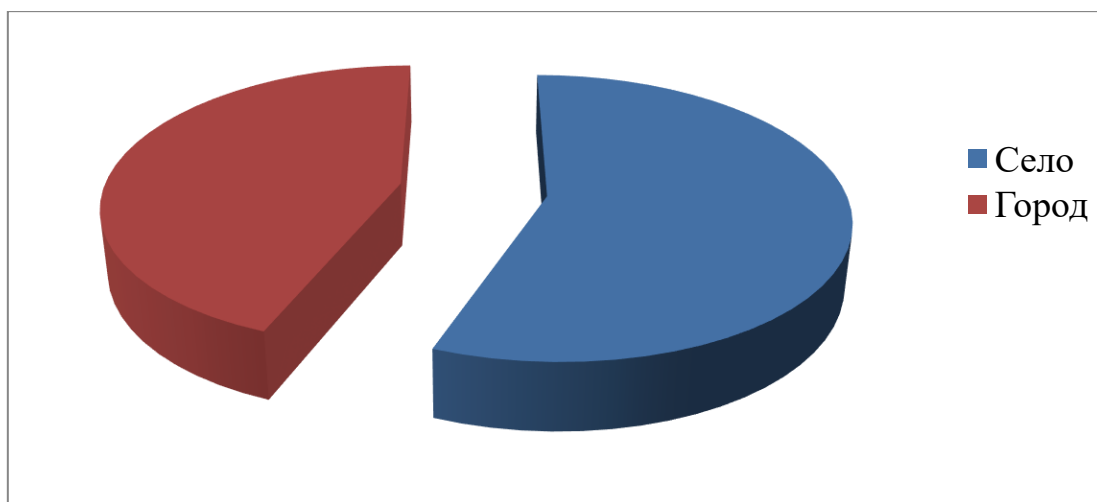


Рисунок 2.1. - Распределение пациентов по месту жительства

Как видно, доля пациентов с НИП превалирует над долей городских жителей.

Критерии включения: возраст пациентов с 27 до 67 лет, неспецифическая интерстициальная пневмония, ассоциированная множественной миеломой, ревматоидным артритом, гиперсенситивным пневмонитом, согласие на участие в исследовании со стороны пациента.

Критерии исключения: участники моложе 27 лет, другие формы ИЗЛ, метастатическое поражение лёгких, туберкулёз лёгких, отсутствие согласия на участие в исследовании со стороны пациента.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией ИЗЛ, приведенной в МКБ-10 (кодом-J84.1).

2.2. Методы исследования

Для окончательной постановки диагноза - неспецифическая интерстициальная пневмония проведены клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Клиническое исследование включало: физикальный осмотр больных, сбор жалоб, *оценка* общего состояния больного, состояния кожи и слизистых

оболочек, выяснения аллергологического анамнеза заболевания, состояния кардиореспираторной, пищеварительной, мочевыделительной и костно-суставной систем.

Клинические симптомы НИП расценивались в баллах (одышка, кашель, крепитация или хрипы, отраженные в кумулятивном индексе (КИ).

Наличие - 0 баллов - кашель не беспокоит; 1 балл - кашель беспокоит, везикулярное дыхание - 0 баллов, аускультативное прослушивание крепитирующих хрипов – 1 балл.

У пациентов с НИП был определён толерантность к физической нагрузке: проведён тест 6 минутной ходьбы [30 м] и каждые 3 часа контролировали пройденное расстояние.

При нормальных значениях больной проходил до 550 метров, если проходит от 427 и менее 550 метров считается – I ФК, от 300– 426 – II ФК, от 150-300 – III ФК и менее 150 – IV ФК.

Проведены общеклинические методы исследования: развёрнутый анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ кала; цитологическое исследование мокроты в клинических лабораториях ГУ НМЦ РТ.

Для диагностики туберкулеза проведена микроскопия мокроты для обнаружения КУМ методом Циля-Нельсена, и ПЦР-диагностика в лаборатории ГУ «Республиканский центр защиты населения от туберкулеза» (ГУ РЦТБ) МЗ СЗН РТ.

Всем больным исследовали развернутый анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов с использованием микроскопии по методу Фонио, проводили морфологическое исследование биоптата костного мозга и цитогенетическое исследование костного мозга в клинической лаборатории ГУ НМЦ РТ.

Определяли форменные элементы в высокопроизводительном 15-канальном полуавтоматическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). Для этого анализа кровь брали из безымянного пальца натошак.

Для цитологического исследования мокроты просят пациента сделать 2 глубоких вдоха и вывести воздух медленно через нос. Далее пациент должен сделать 3 глубокий вдох и сильный выдох через рот, затем на 4 глубоком вдохе необходимо кашлять и вывести мокроту в контейнер, и крышку закрыть плотно.

Для проведения дифференциальной диагностики туберкулезного поражения легких необходимо исследовать мокроты не менее трёх раз.

При этом больной сделав 2 глубоких вдоха, задерживает дыхание на несколько секунд после каждого вдоха и медленно выдыхает, далее откашливает мокроту в контейнер и сразу приносит в лабораторию ГУ РЦТБ МЗ СЗН РТ плотно закрывая контейнер крышкой.

Биохимические анализы крови проведены в лаборатории ГУ НМЦ РТ. Из биохимических методов исследования проведены: коагулограмма (ВСК по Сухреву, Д – димер, протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, тромбиновое время, время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину; концентрация фибриногена). Оценивали время свертывания крови по величине уроню силиконового времени свертывания цельной крови. Первый этап свертывания крови расценивался по активированному парциальному тромбопластиновому времени (АПТВ), по индексу объёму контактной активации (ИОКА). Второй этап - по уровню протромбинового времени и протромбинового индекса, по уровню фибриногена. Маркеры ДВС-синдрома определяли β -нафтоловым тестом, антикоагулянтная звена системы гемостаза оценивалась по показателям активности антитромбина III.

Уровень Д- димера определяли ручным иммуноферментным способом с применением набора реактивов Asserachrom D-Di (Франция).

Общий белок в сыворотке крови определяли методом рефрактометрии; общий билирубин и ферменты печени (аспартат- и аланинаминотрансферазы) – методом колориметрии.

Концентрацию креатинина в крови определяли методом спектрофотометрии по Яффе. Уровень мочевины крови и мочи определяли спектрофотометрическим способом.

Уровень мочевой кислоты определяли колоро-фотометрическим способом.

Уровень сахара крови определяли фотометрическим способом.

Колорофотометрическим методом определяли концентрацию мочевой кислоты.

Оценивали состояние костно-суставной системы (болезненность и отёчность сустава). Определяли индекс Ричи, характеризующий степень болезненности суставов при пальпации: 0 — боль отсутствует, 1 — больной ощущает пальпаторную болезненность, 2 — пациент хмурится, 3 — больной отодвигает руку врача при исследовании. При оценке индекса Ричи исследуются 53 сустава.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливали согласно классификации ACR (1987 г), при этом условием было наличие как минимум 4 критериев из 7 имеющихся, и наблюдаемых на протяжении 6 недель. Таковыми критериями являлись:

1. Скованность по утрам длительностью более 1 часа.
2. Количество пораженных суставов не менее 3.
3. Артриты кистей (лучезапястных суставов, пястно-фаланговых суставов, проксимальных межфаланговых суставов).
4. Симметричное поражение суставов.
5. Наличие ревматоидных узелков.
6. Повышенная концентрация ревматоидного фактора в крови.
7. Эрозивные артриты кистей и стоп.

Изучались:

- Жалобы больных, указывающих на поражение легких;

- Результаты объективного обследования (при участии врача-пульмонолога, ревматолога, гематолога и терапевта).

Ревматоидный фактор был определён с применением сыворотки крови и РФ-латексного реактива в лаборатории (в составе которого имеется человеческий IgG). Длительность течения РА составляла $6,8 \pm 2$, высокая активность была обнаружена – у 39 больных (83,0%) из 47 пациентов.

В более половине случаев при РА (24 человека) РФ был повышенным ($477 \pm 50,0$) - серопозитивным, тогда как у 23 больных РА был – серонегативным.

Оценивали характер, объем и локализацию пораженного сустава, длительность болевых ощущений, резистентность и эффективность к проводимой терапии.

Интенсивность болевых ощущений в покое и при физической нагрузке определяли в баллах (от 1 до 20).

По индексу Ричи устанавливали степень и количество суставных поражений.

По стандартной методике проводили артросонографическое исследование суставов на аппарате «Aloka S8D-1100».

Определяли состояние костно-суставной системы и хрящевой ткани, суставной щели, наличие эрозий, количество выпота в суставной полости,

Для верификации диагноза «Множественная миелома» проводили трепанобиопсию с морфо-цитохимическим исследованием костного мозга в гематологическом отделении ГУ НМЦ РТ.

Диагноз ставился на основании плазматизации костного мозга (>10-30%); наличия лимфоцитарных плазмочитов в крови, моноклонального иммуноглобулина в моче и сывороточной крови; признаков остеолизиса или остеопороза.

Методом электрофореза протеинов мочи определяли белок Бенс Джонса в моче в лаборатории ГУ "Республиканский онкологический научный

центр" МЗиСЗН РТ. Предварительно были исключены алкогольные напитки, жирно-жареная пища и лекарственные препараты, окрашивающие цвет мочи.

В лаборатории ГУ НМЦРТ концентрацию глюкозы плазмы (ммоль/л) пациентам с НИП определяли колориметрическим методом.

Аллергологическое исследование проводилось путем подробного сбора анамнеза жизни и иммуноферментным анализом крови (ИФА), выявлены специфические антитела различных иммунохимических классов, к панели антигенов в лабораториях «Диамед» расположенный на базе ГУ НМЦРТ и Городского аллергологического центра.

Обращали внимание на наличие аллергологического и наследственного анамнеза в семье, на наличие аллергической реакции на введение лекарственных препаратов, пищевой и бытовой аллергии, сезонность заболевания, значимость промышленных вредностей, психоэмоциональных, климатических и физических факторов, состояния жилищно-бытовых и санитарно-гигиенических условий

Для проведения аллергологических исследований применяли набор неинфекционных аллергенов: пыльца деревьев и сорных трав, бытовые и пищевые аллергены.

Кожные пробы проводили с использованием стандартных аллергенов Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток.

Скарификационные аллергологические пробы ставились на коже предплечья.

Иммуноферментным анализом определяли уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови (ЗАО «ДИАплюс», Москва).

Иммунологическое исследование проводилось с целью оценки состояния клеточного и гуморального иммунитета. Количество содержания CD3, CD4, CD8 и CD20 лимфоцитарных клеток в сывороточной крови определяли с помощью ИФА, концентрацию иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли путем проведения реакции радиальной

иммунодиффузии с применением моноспецифических сывороток (1963) в лаборатории «Диамед» расположенный на базе ГУ НМЦ РТ.

Психосоматический и вегетативный статус исследован после стабилизации общего состояния.

Состояние вегетативной нервной системы определяли с помощью стандартной таблицы, разработанная А. М. Бейном (1971), оценивали вариабельность сердечного ритма по записи ЭКГ.

Для определения выраженности психоэмоционального фона у пациентов с НИП использованы психодиагностический метод: шкала тревоги Спилбергера - Ханина: до 30 баллов – тревожность считалась низкая, 31 - 44 балла - умеренная; 45 и более - высокая.

Психоэмоциональное состояние оценивалось — с помощью теста «Самочувствие, активность, настроение»

Для верификации диагноза НИП проведены рентгенологические методы исследования лёгких: цифровая рентгенодиагностика лёгких в прямой и боковой проекции (Philips, Германия), КТВР на аппарате "Toshiba" в ГУ НМЦ РТ.

Компьютерная томография высокого разрешения всем больным проводили на аппарате "Toshiba". Перед проведением процедуры пациенты находились в горизонтальном положении, металлические изделия были удалены, части тела были закрыты защитным материалом.

Степень распространенности поражений лёгких оценивали с учётом тяжести течения НИП: обнаружение на КТВР симптома «матового стекла» с размерами не более 3см считался лёгкое течение заболевания, поражение лёгочной ткани в виде «матового стекла» от 25 до 50% характеризовалось как среднетяжелое течение, выявление фиброзных изменений на фоне «матового стекла» более половины лёгочной паренхимы оценивали как тяжелое течение и поражение легочной паренхимы более 75% на фоне экссудативного плеврита считалось крайне тяжелое течение.

Для оценки функциональной деятельности лёгких проводилось спирографическое исследование с использованием спирометра марки «МАС-1» в отделении функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ.

Процедура проведена утренние часы без предварительной подготовки. Предварительно исключали жирно-жареные и трудно перевариваемые пищевые продукты, алкогольные напитки, кофе, прием лекарственных препаратов, физические нагрузки.

Изучались показатели ЧДД, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объем форсированного вдоха за 1 секунду (ОФВ1), соотношение показателей ОФВ1/ФЖЕЛ к показателям форсированной ЖЕЛ; резерв дыхания.

Для определения ЖЕЛ просили пациента неоднократно сделать глубокий вдох и прекратить дыхание, потом медленно выдохнуть, для определения показателей ФЖЕЛ больные делали усиленный глубокий вдох.

Сатурацию крови (SpO₂) определяли пульсоксиметром. В норме SpO₂ считался от 96-до 100%. SpO₂ от 94% до 90% считался ДН I степени; от 89%-75% - ДН II степени, менее 60% считался - гипоксемическая кома.

При бронхоспастическом синдроме дыхание считалось обструктивным типом, при одновременном регистрации обструктивных и рестриктивных нарушений отмечался смешанный тип дыхания.

Определяли ЧД, ЖЕЛ; ФЖЕЛ; объем ОФВ1; отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; РД; объемную форсированную скорость выдоха. Рестриктивный тип дыхания характеризовался снижением легочной ткани к растяжению при дыхании.

Фибротреахеобронхоскопию проводили с помощью фибробронхоскопа Olympus BF. Бронхоальвеолярный смыв (БАС) исследовали фибробронхоскопом в отедлении функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ. Клеточный состав БАС исследовали в условиях лаборатории ГУ НМЦРТ.

Для клеточного исследования бронхоальвеолярного лаважа слизистые бронхов промывали с физиологическим раствором.

Затем около 10,0 мл бронхоальвеолярной смывы процедили через стерильную марлевую салфетку и хранили в пробирке. Живучесть альвеолярных макрофагов исследовали таким образом: семь капель отфильтрованная лаважная жидкость смешивалась с одной каплей 1% трипановым синем и спустя 5 минут эту жидкость вводили в счетную камеру Горяева, жизнеспособные альвеолярные макрофаги оставались неокрашенными, в то же время нежизнеспособные альвеолярные клетки окрашивались трипановым синим.

Цитологию бронхоальвеолярного смыва (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы) определяли методом центрифугирования со скоростью 1500 оборотов в минуту при комнатной температуре не менее 10 мин со. После высушивали осадок на воздухе, фиксировали метиловым спиртом и окрашивали краской Романовского в течение 4 минут.

Морфофункциональное состояние ССС определяли методом ЭКГ, ЭходопплероКГ в ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» МЗиСЗН РТ.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) проведено методом электрокардиографии (ЭКГ) на аппарате «CardiofaxECC» – 9320 ОК, NihonKonden» (Япония, 2005).

Проводили электрическое ремоделирование миокарда в покое в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по методу Холтера. Исследовали биоэлектрическую активность миокарда, нарушение ритма, дистрофические нарушения, сократительную функцию, нарушения интервалов - PQ, QRS.

Морфофункциональную состояние сердца исследование на аппарате эхокардиограф «Phillips 8D-800» (Германия) с применением датчика с частотой 2,75 МГц. Исследовали максимальную скорость раннего наполнения правого желудочка (Е) и максимальную скорость позднего наполнения

правого желудочка (А), а также измеряли размер правого и левого предсердий, правого желудочка (Фейгенбаум Х., 1999, Шиллер Н., Осипов М.А., 2008).

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате эхокардиограф «Phillips 8D-800» (Германия) с синхронным использованием доплер-кардиографии.

Был определен - конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), левое предсердие (ЛП), - конечный систолический размер левого желудочка (КСР), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), - относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС).

Методом постоянно-волновой доплерэхокардиографии определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (1984).

Среднее диастолическое давление легочной артерии (СрДЛА) определяли по формуле: $\text{СрДЛА} = -2,8 \times (\text{АТ/ЕТ}) + 2,4$. Среднее давление в легочной артерии в норме составляет – от 13 до 15 мм. рт. ст. Диастолическое – от 8 до 9 мм. рт. ст. В норме СрДЛА – от 23 до 26 мм. рт. ст.

Допплерэхокардиографией определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по скорости трикуспидальной регургитации предложенным Yock P.G. и Popp R.L. в 1984 году. СрДЛА рассчитывали по формуле A. Kitabatake et al.: $\text{СрДЛА} = -2,8 \times (\text{АТ/ЕТ}) + 2,4$.

Периферические лимфатические узлы определяли лежа на аппарате Siemens-Acuson S2000.

Сатурацию крови (степень насыщения венозной крови кислородом) определяли пульсоксиметром.

Индекс коморбидности определяли по балльной системы: индекс «0» свидетельствует об отсутствии сопутствующих заболеваний, «1» наличие

лёгкого течения заболевания, «2» — наличие сопутствующих заболеваний, требующее лекарственное лечение, «3» — сопутствующие заболевания, вызывающие нетрудоспособность пациента, «4» — прогрессирование заболевания с тяжелым течением на фоне сопутствующих патологий, требующая неотложную помощь [Charlson., 1987].

Качество жизни у пациентов НИП, ассоциированная ММ, РА И ГП оценивали с использованием опросника MOS SF-36 [Метько Е. Е., 2018; Close D. 2000]. Определяли физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (ФФ), общее здоровье (ОЗ); уровень жизненной энергии (ЖЭ), социальное функционирование и психо-эмоциональное состояние, указывающее на тревожно-депрессивный синдром.

Соблюдая междисциплинарный подход больные осмотрены соответствующими специалистами.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSift, USA). Нормальность распределения выборок оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определяли средние значения и их стандартную ошибку, качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и их долей (%). При парном сравнении между двумя количественными группами применяли U-критерий Манна-Уитни, для сравнения между тремя и более группами использовался - H-критерий Крускала-Уоллиса. Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для оценки корреляционной связи использовался метод Спирмана. Различия во всех случаях считались значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Анализ и оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований

3.1. Частота и этиологическая структура неспецифической интерстициальной пневмонии

Изучение частоты и этиологической структуры пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией (НИП) показал, что наиболее чаще НИП встречалась у пациентов с множественной миеломой – у 60 (47,2%) пациентов, ревматоидный артрит был обнаружен – у 47 (37,0%) и гиперсенситивный пневмонит (ГП) – у 20 (15,7%) пациентов (рисунок 3.1).

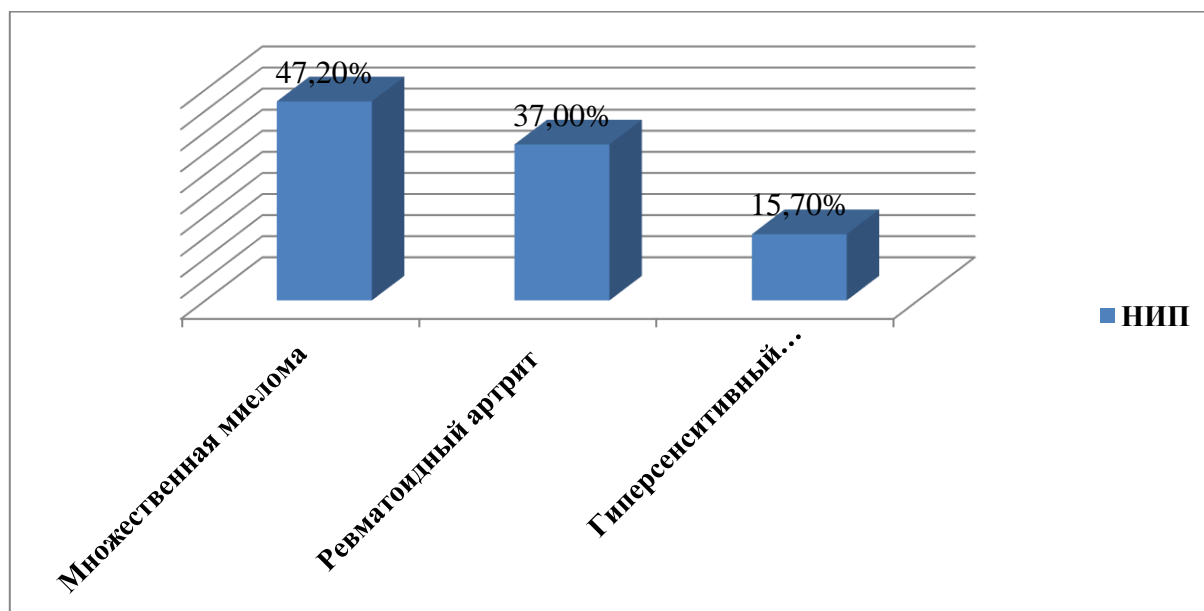


Рисунок 3.1. - Структура распределения пациентов страдающих, НИП и этиологической структуре заболевания

Как видно на рисунке 3.1, ММ в 1,2 раза по сравнению РА и 2,6 раз по отношению ГП встречается чаще.

Распределение больных с НИП по этиологической структуре, стадии и течения заболевания приведено в таблице 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, III стадия при ММ и РА в 2 раза превалировала над II стадией, острое течение заболевания при ГП наблюдалось в 60,0% случаев, а хроническое – в 40,0% случаев.

Таблица 3.1. - Распределение больных с НИП по этиологической структуре, стадии и течения заболевания

Течение заболевания	НИП (n=127)					
	ММ (n=60)		РА (n=47)		ГП (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	-	-
II	19	31,7	17	36,2	-	-
III	41	68,3	30	63,8	-	-
Острое	-	-	-	-	12	60,0
Хроническое	-	-	-	-	8	40,0

Таким образом, НИП чаще была ассоциирована с ММ и ревматоидным артритом по отношению с пациентами с ГП. При ММ и РА III стадия заболевания в 2 раза превалировала над II стадией заболевания, тогда как среди больных ГП острое течение заболевания наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем хроническое.

3.2. Основные клинические проявления и синдромы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированная множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперсенситивным пневмонитом

Выраженность клинических синдромов у пациентов с множественной миеломой (ММ) зависят от стадии заболевания, от возрастного аспекта, наличия инфекционных и неинфекционных осложнений и висцеропатий, от сопутствующих патологий.

Следует отметить, что в связи с отсутствием клинических симптомов среди наших наблюдаемых пациентов уловить начальную стадию ММ был невозможным.

Вторая стадия ММ (n=19) отличался появлением непостоянного болевого синдрома в позвоночнике у всех пациентов и рёбрах у 17 (89,5%) больных. При постепенном прогрессирования заболевания болевой синдром беспокоил в бедренных у 15 (78,9%) и в плечевых суставах у 13 (68,4%) пациентов.

У всех больных отмечались жалобы на наличие сухого кашля, появление болей в грудной клетке (в 63,2% наблюдениях), повышенную утомляемость, снижение массы тела, исчезновение аппетита, появление геморрагических высыпаний на кожи - у 15 (78,9%) пациентов, носовые (7 чел.; 36,8%) и десневые кровотечения (12 чел.; 63,2%). Умеренная гепатомегалия обнаружена у 13 (68,4%) пациентов.

Фебрильная температура тела повысилась до (39,1-41°C) у 13 (68,4%), субфебрильная (37,1-38°C) у 7 (36,8%) пациентов с ММ.

Третья стадия ММ (n=41) характеризовался выраженным интоксикационным, болевым, геморрагическим, анемическим и гиперпластическим синдромами. Были обнаружены оссалгии во всех крупных трубчатых и плоских костях: тазовых (36 чел.; 87,8%), бедренных (30 чел.; 73,2%), плечевых костях (33 чел.; 80,5%), в костях голени (27 чел.; 65,9%), рёбрах (25 чел.; 61,0%), в позвоночнике (24 чел.; 58,5%).

Кашель в большинстве случаев при НИП, ассоциированной ММ, в III стадии характеризовался не продуктивностью (37 чел.; 90,2%) и в 4 (9,8%) случаях со слизисто-гнойной мокротой.

Гиперпиретическая температура тела повысилась до (41,0-42,0°C) у 30 (73,2%), пиретическая (39,0-41°C) - у 11 (26,8%) пациентов с ММ.

Недомогание, общая слабость и похудание беспокоили всех пациентов в III стадии заболевания.

Геморрагические высыпания на коже обнаружены у 39 (95,1%), носовые кровотечения у 37 (90,2%) и десневые кровотечения у 3 (7,3%) пациентов.

Следует отметить, что гиперпластический синдром в III стадии ММ был значительно выраженным по отношению II стадией заболевания: выраженная гепатоспленомегалия и лимфаденопатия была обнаружены у всех больных.

Основные клинические синдромы ММ с учётом стадии заболевания представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Основные клинические синдромы ММ с учётом стадии заболевания (n=60)

Клинический Синдром	II стадия (n=19)		III стадия (n=41)		P
	абс.	%	абс.	%	
Кашель	19	100,0	41	100,0	
Болевой синдром в:					
Газовые кости	-	-	36	87,8	-
Бедренных костях	15	78,9	30	73,2	>0,05
Плечевые кости	15	78,9	33	80,5	>0,05
Кости голени	13	68,4	27	65,9	>0,05
Рёбра	17	89,5	25	61,0	<0,05
Позвоночник	19	100,0	24	58,5	<0,001
Интоксикационный синдром:					
Гипертермия:					
субфебрильная (37-38°C)	2	10,5	-	-	-
фебрильная (38-39°C)	17	89,5	-	-	-
гиперпиретическая (41-42°C)	-	-	30	73,0	-
пиретическая(39-41°C)	-	-	11	27,0	-
Недомогание	19	100,0	41	100,0	>0,05
Общая слабость	19	100,0	41	100,0	>0,05
Похудание	19	100,0	41	100,0	>0,05
Геморрагический синдром:					
Геморрагические высыпания	15	79,0	39	95,1	<0,05
Кровотечения:					
Носовые	7	36,8	37	90,2	<0,001*
Десневые	12	63,2	3	7,3	<0,001**
Гиперпластический синдром:					

Гепатомегалия Умеренная	13	68,4	-	-	
Выраженная	-		41	100,0	
Спленомегалия Умеренная	5	26,3	-	-	
Выраженная	-		41	100,0	
Увеличение лимфоузлов	11	58,0	38	92,6	<0,01

Примечание: статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Таким образом, в III стадии заболевания выраженность интоксикационного, геморрагического и гиперпластического синдромов была более выраженной по отношению пациентов во II стадии заболевания.

Клинический случай из клиники.

Пациентка, 59 лет в течение 2,5 года наблюдалась амбулаторно в городе Худжанде по поводу хронической пневмонии и хронического обструктивного бронхита. Она жаловалась на сухой кашель, кровохарканье, повышение температуры тела. Неоднократно больная получала антибактериальную, дезинтоксикационную и общеукрепляющую терапию. Эффект от проведенной терапии был временным. Были назначены цефтриксон, амброксол, метрагил, которые не дали эффекта. В 2017 г начали беспокоить боли в поясничной области, повышение артериального давления, головные боли, тяжесть в правом подреберье.

На КТВР обнаружена картина интерстициальной пневмонии и диффузного пневмосклероза. На УЗИ почек и печени визуализировались гепатомегалия и их диффузные изменения.

В общем анализе мочи обнаружены лейкоцитурия и гематурия.

В декабре месяца 2017 года общее состояние резко ухудшилось, появилась выраженная одышка, сердцебиение, кровохарканье, температур тела повысилась до гектических цифр, начали беспокоить головные боли, носовые и десневые кровотечения, повысилась АД.

В общем анализе мочи протеинурия увеличилась до 1,5 г/л.

В гемограмме: анемия тяжёлой степени (эр. $1,7 \times 10^{12}/л$; Нб 4 г/л), тромбоцитопения ($55 \pm 10,0 \times 10^9/л$), повышение СОЭ (в динамике $68,0 \pm 5,5$ мм/ч), обнаружена увеличение степени уремии: мочевины 21 ммоль/л, креатинин 467 мкмоль/л, в общем анализе мочи увеличилась протеинурия до 3,5 г/л.

Рентгенографию плоских и трубчатых костей не проведены для исключения костных повреждений.

Была проведена пункция костного мозга. В миелограмме обнаружено увеличение плазмноклеточных клеток - до 57%, подавление мегакариоцитарного и красного ростка. В моче выявлены белок Бенс-Джонса (+++).

Больная была осмотрена гематологом и был выставлен диагноз: Множественная миелома и установленным диагнозом она переведена в гематологическое отделение.

Ошибочная трактовка клинических синдромов привела к поздней диагностики основного заболевания. Наличие геморрагического синдрома ошибочно связывали с развитием ДВС – синдрома, гепатомегалию с формированием хронического лёгочного сердца.

Следует отметить, что врачи до госпитальном этапе не были даже осведомлены о такой патологии как – множественная миелома.

Только в терминальной стадии ММ после осмотра гематолога был выставлен диагноз.

Другой случай из клиники.

Больной Г., 1969 года рождения, житель района Рудаки, обратился в пульмонологическое отделение ГУ НМЦРТ в июне месяце 2016г в тяжёлом состоянии минуя приёмный покой с предварительным диагнозом: Бронхопневмония справа в нижней доли, тяжелое течение, в стадии обострения. ДН II-III.

Жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха, сухой кашель,

сердцебиение, на общую слабость.

Заболевание началось после перенесенного гриппа. Работает в хлопкоочистительном заводе. Аллергологический анамнез отягощен.

Объективно: положение ортопное, акрацианоз, одышка в покое. Лимфатические узлы не пальпируются. Аускультативно над лёгкими в нижних долях обеих легких выслушиваются сухие свистящие хрипы.

Аускультативно тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона над устьем легочной артерии. Пальпаторно живот мягкий, болезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный.

В гемограмме: гемоглоби в пределах нормы (15г/л), небольшой лейкоцитоз (10000), СОЭ - 33мм/ч.

Больная получала Цефтриоксон по 1гх2 раза в день внутримышечно, ингаляционный кортикостероид – бекламетазон (250 мкг) по 2 раза в день, амброксол по 1 таб. х 3 раза в день, монтелукаст 10 мг х2 раза в день.

После улучшения состояния больной был выписан домой с рекомендациями: Бекламетазон по 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, дыхательная гимнастика.

Через 10 дней самочувствие ухудшилось. Лечился амбулаторно. Вновь был назначен антибиотик – левофлоксацин по 100,0 х 2 раза в день внутривенно в течение 7 дней, арбидол по 200 мгх2 раза в день 10 дней, проведена дезинтоксикационная терапия.

Пациент повторно в сопровождении отца обратился в пульмонологическое отделение, минуя приемный покой.

Проведено КТВР. На КТВР визуализировался " симптом матового стекла". Аускультативно прослушивались крепитирующие хрипы в нижних долях.

Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Этот случай из клиники показывает, что пациент в догоспитальном этапе

не был полностью обследован и тяжесть состояния недооценена. В связи с этим он поступил в клинику уже в осложнённом варианте с присоединением НИП на фоне гиперчувствительного пневмонита.

По литературным данным в начальной стадии РА на рентгенологическом исследовании обнаруживает утолщение костей, уплотнение мягких тканей в околосуставных областей, изредка на костной тканях выявляют кистозные изменения. Хотя среди наших больных в I стадии РА не встречались.

У всех (7 чел.) пациентов во II стадии РА были обнаружены болезненное ощущение в мелких суставах, чувство ломоты, атрофия мышц, отек синовиальной оболочки (33,3%), ограничение подвижности суставов (57,1%) при отсутствии деформации хрящевой ткани (рисунок 3.2).

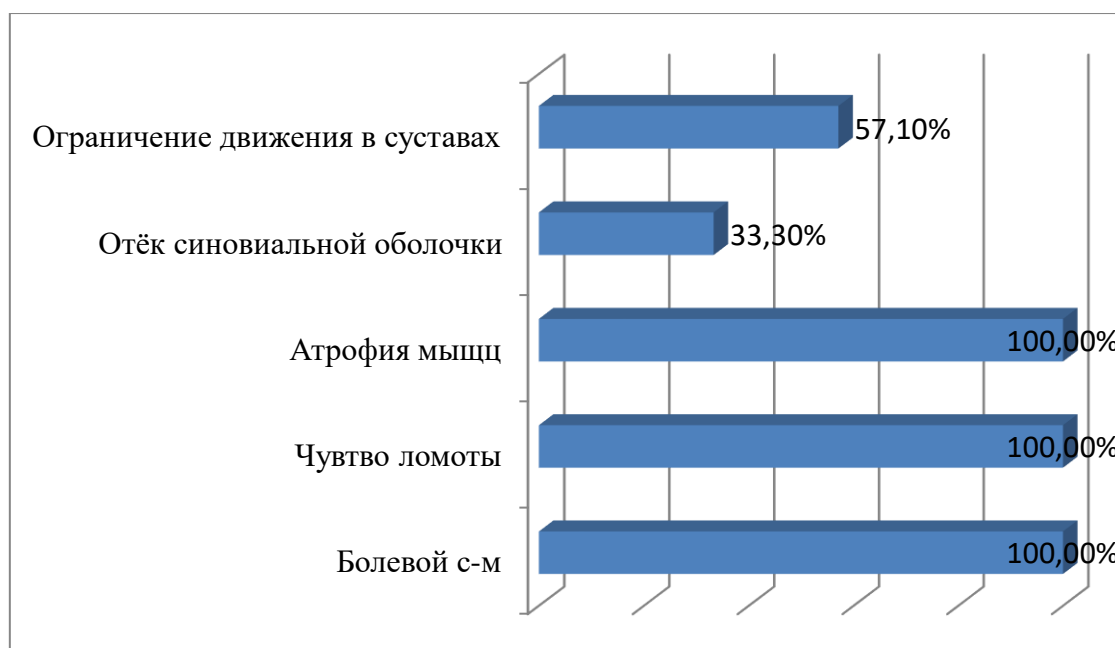


Рисунок 3.2. – Клинические проявления ревматоидного артрита во II стадии заболевания

В III стадии РА у всех были обнаружены атрофия мышц с деформацией суставов, ограничение движения в суставах; (84,0%) и интенсивные боли (86,6,0%), на рентгенологических исследованиях значительное поражение с утончением костей и их кальцификация (93,3%) и картина остеопороза (47,0%), (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3. – Клинико-рентгенологические проявления ревматоидного артрита в III стадии заболевания

Таким образом, в основном среди пациентов с РА клинические проявления разнообразным в зависимости от стадии заболевания. В III стадии РА прогрессировали как клинические, так и рентгенологические признаки заболевания: атрофия мышц с деформацией суставов, ограничение движения в суставах, интенсивный болевой синдром, значительное поражение с утончением костей и их кальцификация и картина остеопороза.

Клинический случай из практики.

Пациентка 55 лет, жительница района Рудаки. Ранее работала медицинской сестрой. В 2018 г. обратилась за помощью к семейному врачу по месту своего проживания.

Пациентка жаловалась на кашель со скудной слизистой мокротой, одышку, ноющие боли и отёчность в мелких суставах кистей, лучезапястных и голеностопных суставах, утреннюю скованность продолжающиеся до 2 часов, снижение веса за 1 год до 10 кг.

Из анамнеза выяснилось, что когда впервые 2,5 года тому назад появились боли в мелких суставах обеих кистей, далее присоединились боли в лучезапястных суставах и утренняя скованность до 30-40 минут.

Пациентка обратилась за помощью к семейному врачу по месту своего проживания, и был заподозрен: Ревматоидный артрит, медленно прогрессирующее течение.

Было рекомендовано госпитализация в ревматологическое отделение, но больная отказалась от госпитализации.

Лечилась самовольно в домашних условиях. От сдачи лабораторных анализов отказалась.

Пациентка самовольно начала получать нестероидные противовоспалительные препараты, мазевые аппликации, общеукрепляющие препараты и физиопроцедуры.

Артралгии были купированы, но утренняя скованность нарастала, повысилась температура тела, появились боли в грудной клетке, сухой кашель и кровохарканье, десневые кровотечения, в общем анализе мочи появилась протеинурия и гематурия.

Пациентка в связи прогрессированием заболевания была вынуждена проконсультироваться ревматологом.

Больная за 6 мес. похудела на 10 кг. В октябре месяце по поводу артрита мелких суставов кистей была направлена терапевтом на консультацию к ревматологу.

В гемограмме: анемия тяжёлой степени (эр. $1,9 \times 10^{12}/л$; Нв 6 г/л), тромбоцитопения ($65 \pm 10,0 \times 10^9/л$), повышение СОЭ ($68,0 \pm 3,3$ мм/ч), в общем анализе мочи увеличилась протеинурия до 2,9 г/л; в биохимическом анализе крови: уровень мочевины составил 23 ммоль/л, уровень креатинина - 537 мкмоль/л, показатели АлАТ повысились до 99,8 Ед/л, а показатели АсАТ - до 167,3 Ед/л

Больная была осмотрена гематологом. На КТВР лёгких обнаружена картина НИП с одновременным присутствием воспалительного процесса и фиброза различной степени.

При объективном осмотре визуализировалась припухлость и ограничение движения в межфаланговых, лучезапястных и голеностопных суставах, появление стягивание пальцев кистей и отёков в нижних конечностях.

В биохимическом анализе крови наблюдались гиперурикемия (793 мкмоль/л). В общем анализе мочи обнаружен белок Бенс-Джонса.

При эхографическом исследовании выявлены значительные диффузные изменения печени и почек.

Миелограмма: пунктат клеточный, плазматические клетки до 77,3%;

Таким образом, был выставлен диагноз: Множественная миелома, диффузно-очаговая форма, III стадия. Неспецифическая интерстициальная пневмония. Миеломная нефропатия.

Родственники и сама пациентка категорически отказались от дальнейшего лечения.

В дальнейшем в домашних условиях через 7 суток умерла от нарастающей дыхательной и сердечной недостаточности.

В представленном клиническом случае позднее обращение к специалисту и самовольное лечение привело к прогрессированию ММ. Наличие артралгии и оссалгии в основном связано с плазмоклеточной инфильтрацией.

Гиперсенситивный пневмонит отличается острым, подострым и хроническим течением. Среди наших пациентов с подострым течением не встречались.

У 7 (58,3%) из 12 пациентов с острым течением обнаружена одышка в покое, у 5 (41,7%) при физической нагрузке, у 11 (91,7%) кашель был непродуктивным, чаще сухим; а при хроническом течении одышка в покое наблюдалась в 6 (75,0%) случаях; кашель с выделением слизисто-гноной мокроты был у 6 (62,5%) пациентов, периодически с кровохарканьем у 3 (37,5%) больных.

В остром периоде ГП гипертермия была субфебрильная (37,1-38°C) у 7 (58,3%) и у 5 (41,6%) пациентов фебрильная (39,1-41°C), а при хроническом течении температура у всех 8 (100,0%) пациентов была субфебрильная (37,1-38°C).

Аускультативно в остром периоде ГП у 9 (75,0%) прослушивались сухие свистящие и у 3 (25,0%) крепитирующие хрипы, тогда как в хронической стадии у 7 (87,5%) пациентов выслушивали крепитирующие хрипы и у 1 (12,5%) сухие свистящие хрипы.

У 3 (37,5%) пациентов с хроническим течением ГП наблюдали декомпенсированная форма ХЛС, у 5 (62,5%) компенсированная форма.

У всех пациентов с хроническим течением ГП, осложненный ХЛС обнаружена гепатомегалия, отёки на нижних конечностях и пальцы в виде «барабанных палочек».

Сопоставление клинических проявлений у больных множественной миеломой в зависимости от стадии патологии приведено в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Сопоставление основных клинических проявлений у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом зависимости от стадии заболевания (n=20)

Клинический симптом	Острая стадия (n=12)		Хроническая стадия (n=8)		P
	абс.	%	абс.	%	
Одышка:					
в покое	7	58,3	7	87,5	>0,05
при физической нагрузке	5	41,7	1	12,5	>0,05
Кашель					
Сухой	11	91,7	2	25,0	<0,01
со слизистой мокротой	1	8,3	-	-	-

Продолжение таблицы 3.3

Кровохарканьем	-	-	3	37,5	-
слизисто-гнойный	-	-	6	75,0	-
Гипертермия					
>39°С	-	-	-	-	-
<39°С	5	41,7	2	25,0	>0,05
<38°С	7	58,3	6	75,0	>0,05
Потливость	3	25,0	8	100,0	<0,001
Аускультация:					
сухие свистящие	9	75,0	1	12,5	<0,01
Крепитирующие	3	25,0	7	87,5	<0,01
Пальцы в виде барабанных палочек	-	-	8	100,0	-
Похудание	2	16,7	8	100,0	<0,001
Гематомегалия	-	-	8	100,0	-

Отёки на нижних конечностях	-	-	8	100,0	-
-----------------------------	---	---	---	-------	---

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между больными в острой и хронической стадии ГП (по точному критерию Фишера)

3.3. Состояние периферического анализа крови у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированная множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперсенситивным пневмонитом

Сопоставление показателей гемограммы показали, что выраженность анемического синдрома, тромбоцитопении и ускорения СОЭ были значительно выражены у больных НИП, ассоциированная ММ в III стадии заболевания по отношению РА в аналогичной стадии и хронической стадии ГП.

Сопоставление показателей периферической крови у пациентов НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП представлены в таблица 3.4.

Таблица 3.4. - Состояние периферической крови у пациентов с НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП

Показатель	Здоровые (n=50)	III стадия заболевания		Хроническая стадия	P
		ММ (n=41)	РА (n=19)	ГП (n=8)	
		1	2	3	
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,77 \pm 0,4	1,73 \pm 0,03 p ₁ <0,001	2,55 \pm 0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,99 \pm 0,07 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	<0,001
Гемоглобин (г/л)	135,3 \pm 15,0	55,0 \pm 4,7 p ₁ <0,001	87,0 \pm 7,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	93,0 \pm 8,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

				$p_3 > 0,05$	
Ретикулоциты (%)	$1,03 \pm 0,2$	$0,37 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,05 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,99 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$< 0,001$
Тромбоциты ($\times 10^9$)	$280,0 \pm 65,0$	$49,0 \pm 3,7$ $p_1 < 0,001$	$150,0 \pm 12,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$170,0 \pm 14,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,001$
Лейкоциты ($\times 10^9$)	$6,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$2,99 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$3,07 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,001$
П/я (%)	$3,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$3,0 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$3,15 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,01$
С/я (%)	$64,3 \pm 5,2$	$23,9 \pm 3,2$ $p_1 < 0,001$	$39,3 \pm 3,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$40,9 \pm 4,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,001$
Лимфоциты (%)	$30,0 \pm 5,0$	$17,9 \pm 1,7$ $p_1 < 0,001$	$21,0 \pm 2,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$27,7 \pm 2,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,01$
Моноциты (%)	$7,5 \pm 0,3$	$15,0 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$	$8,0 \pm 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$7,0 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$< 0,01$

Продолжение таблицы 3.4

СОЭ (мм/ч)	$15,2 \pm 2,1$	$75,6 \pm 6,4$ $p_1 < 0,001$	$55,6 \pm 4,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$38,6 \pm 2,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	$< 0,001$
------------	----------------	---------------------------------	---	--	-----------

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p_1 – при сравнении с группой здоровых лиц, p_2 – при сравнении с группой больных ММ, p_3 – при сравнении с группой больных РА (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, по мере прогрессирования ММ в терминальной стадии заболевания развивается панцитопения тяжелой степени (анемия,

тромбоцитопения, лейкопения) и выраженное ускорение СОЭ по отношению пациентов РА и ГП в аналогичной стадии заболевания.

3.4. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с неспецифической интерстициальной пневмонией при множественной миеломе, ревматоидном артрите и гиперсенситивном пневмоните

При длительном приёме полихимиотерапии, глюкокортикостероидов, присоединении вторичной инфекция и септических пневмоний показатели клеточного и гуморального иммунитета резко подавляются [97].

Результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ММ до получения ПХТ показало нарушение соотношения Т- и В-лимфоцитов, увеличения CD3-лимфоцитов, снижение содержания CD4-лимфоцитов, количество CD20-клеток, концентрация IgM.

У пациентов с РА обнаружены снижение активности Т-лимфоцитов, CD3+клеток, повышение Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) при снижении CD8+ клеток, умеренное увеличение содержания В-лимфоцитов.

У пациентов с хронической стадией гиперсенситивного пневмонита наблюдалось подавление показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Полученные результаты исследования приведены в таблице 3.5.

Как видно в таблице 3.5, при сопоставлении показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных с НИП, ассоциированная ММ в терминальной стадии заболевания обнаружено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания CD3 и CD4 – лимфоцитов, также уровня IgA, IgG и IgM более значительно по отношению пациентов НИП, ассоциированная РА и ГП.

Таблица 3.5. - Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ММ и РА в III стадии, ГП в хронической стадии заболевания

Показатель	Здоровые (n=50)	III стадия заболевания		Хроническая стадия	P
		ММ (n=41)	РА (n=19)	ГП (n=8)	
	1	2	3	4	
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	7,3±0,45	2,1±0,31 p ₁ <0,001	3,6±0,35 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,3±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
Лимфоциты (%)	25,5±2,5	9,3±0,5 p ₁ <0,001	16,3±1,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	18,7±1,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
T-лимфоциты (CD3) (%)	73,5±5,6	79,3±6,4 p ₁ >0,05	53,7±3,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	59,0±3,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	<0,01
T – хелперы (CD ₄) (%)	43,1±3,7	23,1±2,7 p ₁ <0,001	53,8±4,7 p ₁ <0,01	37,5±3,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<0,001
T- супрессоры (CD8) (10 ⁹ /л)	0,35±0,03	0,23±0,06 p ₁ <0,01	0,25±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,31±0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0,05
B – лимфоциты (CD20)	10,0±1,5	3,6±0,3 p ₁ <0,001	7,3±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	8,0±0,5 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
Иммунорегуляционный индекс, CD4/CD8	1,8±0,08	1,2±0,05 p ₁ <0,001	1,6±0,31 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	1,2±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0,001

IgA (г/л)	2,47±0,33	2,36±0,33 p ₁ >0,05	1,8±0,23 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	1,03±0,15 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	<0,01
-----------	-----------	-----------------------------------	--	---	-------

Продолжение таблицы 3.5

IgM (г/л)	2,3±0,05	1,3±0,06 p ₁ <0,001	1,7±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,13±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	<0,00 1
IgG (г/л)	10,3±0,7	8,3±0,5 p ₁ <0,001	6,7±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	3,5±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,00 1

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – при сравнении с группой здоровых лиц, p₂ – при сравнении с группой больных ММ, p₃ – при сравнении с группой больных РА (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у больных НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП в терминальной стадии заболевания обнаруживается подавление показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета.

3.5. Состояние цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией

Цитологический состав бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с НИП, ассоциированные с ММ, РА и ГП был различным. Возможно, это было связано с патогенетической основой каждой патологии в отдельности и получением неоднократно антибиотиков и кортикостероидов в до госпитальном этапе заболевания.

Нами выполнялось фибротрехеобронхоскопическое исследование с дальнейшим изучением количественных и клеточных показателей БАС у 5(26,3%) пациентов с ММ и у 7(41,1%) больных РА во II стадии заболевания,

у 5(41,6%) больных с ГП в хронической стадии заболевания. В связи с тяжестью заболевания и развывшихся кардиоваскулярных осложнений у остальных пациентов провести фибротрахеобронхоскопию была невозможным.

Цитологическое исследование БАЛ у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП представлен в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Цитологическое исследование БАЛ у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП

Клеточный состав БАЛ	НИП, ассоциированная			P
	ММ во II стадии (n=5)	РА во II стадии (n=7)	ГП – хроническое течение (n=10)	
Эозинофилы	2,17±0,05	4,73±0,45 p ₁ <0,05	9,0±1,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,05
Нейтрофилы	13,5±1,7	8,8±0,3 p ₁₋₂ <0,05	5,5±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,01
Лимфоциты	76,3±5,0	47,3±3,3 p ₁ <0,05	19,0±3,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Макрофаги	23,7±1,4	35,5±2,7 p ₁ <0,05	27,4±1,7 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – при сравнении с группой больных ММ, p₂ – при сравнении с группой больных РА (по U-критерию Манна-Уитни)

Цитологическое исследование БАЛ показало, что у пациентов с НИП, ассоциированной с ММ, обнаружено преобладание лимфоцитов по сравнению с лицами с РА и ГП (76,3±5,0; 47,3±3,3; 19,0±3,7), тогда как эозинофилия была выражена у больных с ГП по отношению с пациентами РА и ММ (9,0±1,3; 4,73±1,05; 2,17±0,05). В то же время макрофаги (35,5±2,7;

23,7±1,4; 27,4±1,7) и нейтрофилы (13,5±1,7; 8,8±0,3; 5,5±0,5) были более значительны у пациентов с ММ по сравнению с больными с РА и ГП.

Таким образом, несмотря на не специфичность данного метода исследования нами обнаружены статистически значимые различия у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП.

Преобладание лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов у пациентов с ММ, возможно, связаны с миелотоксичностью самого опухолевого процесса и плазмоклеточной инфильтрацией.

3.6. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, ассоциированная с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом

Изучение функции внешнего дыхания у пациентов с НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП не зависимо от стадии заболевания обнаружен рестриктивный тип расстройств.

У пациентов ММ наблюдалось значительное уменьшение показателей ФВД: VC (58,7± 4,2; 65,0±4,3; 73,3±5,2), MVL (65,0±4,7; 71,0±5,1; 76,0±5,3), FVC (57,6±4,1; 60,6±4,2; 65,7±4,8), FEV1 (67,5±5,3; 77,3±5,6; 83,7±6,1), FEV1/FVC (43,7±3,1; 47,5±3,2; 52,6±4,3), PEF (47,5±3,5; 53,0±4,2; 59,5±4,3), RR (45,3±3,7; 57,3±4,2; 65,3±4,7), FEF25-75 (58,7±3,7; 65,0±4,3; 66,6±4,9) по сравнению пациентов с ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Состояние показателей функции внешнего дыхания у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП

Показатель	Здоровые (n=50)	ММ (n=60)	РА (n=47)	ГП (n=8)	P
	1	2	3	4	
BR	18,1±2,1	29,0±2,3	21,0±2,5	25,0±2,0	<0,05

		$p_1 < 0,001$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	
VC %	85,0±6,2	58,7±4,2 $p_1 < 0,001$	65,0±4,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	73,3±5,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05
MVL %	83,0±6,4	65,0±4,7 $p_1 < 0,001$	71,0±5,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	76,0±5,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05
FVC %	87,6±6,2	57,6±4,1 $p_1 < 0,001$	60,6±4,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	65,7±4,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05

Продолжение таблицы 3.7

FEV1 %	87,5±6,1	67,5±5,3 $p_1 < 0,001$	77,3±5,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	83,7±6,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05
FEV1/ FVC (%)	70,3±5,3	43,7±3,1 $p_1 < 0,001$	47,5±3,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	52,6±4,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05
RR %	85,0±7,5	45,3±3,7 $p_1 < 0,001$	57,3±4,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	65,3±4,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	<0,001
PEF %	87,5±6,2	47,5±3,5 $p_1 < 0,001$	53,0±4,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	59,5±4,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,01
FEV 25-75%	73,6±5,7	58,7±3,7 $p_1 < 0,001$	65,0±4,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	66,6±4,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p_1 – при сравнении с группой здоровых лиц, p_2 – при сравнении с группой больных ММ, p_3 – при сравнении с группой больных РА (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно в таблице 3.7, значительные статистически значимые различия были выявлены относительно показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ММ по сравнению пациентов с РА и ГП и группой контроля.

Таким образом, независимо от стадии заболеваний при ММ, РА обнаруживали рестриктивный вариант нарушений ФВД, а при ГП был установлен обструктивный вариант нарушения ФВД.

3.7. Основные рентгенологические признаки неспецифической интерстициальной пневмонией при множественной миеломе, ревматоидном артрите и гиперчувствительном пневмоните

Среди инфекционных осложнений НИП у пациентов с ММ отличаются двусторонностью поражения лёгких (30%), частым абсцедированием (19%) [22].

В отечественных и зарубежных источниках описываются, что тяжелые уремические пневмониты при ММ развиваются на фоне ХПН, агранулоцитоза, плазмоклеточной и лимфоидной инфильтрации лёгких [25].

Компьютерная томография высокого разрешения считается золотостандартным методом, обладающим высокой информативностью при диагностике заболеваний легких у больных с ММ, учитывая, что зачастую у таких пациентов может не наблюдаться кашля, аускультативное исследование является мало значительным, а лабораторные показатели крови отражают состояние основной патологии [28, 50].

Согласно полученным нами результатам, при рентгенологическом исследовании у больных с ММ (n=60) в отличие от больных с РА (n=47) в 60,0% случаев отмечается наличие мелких и крупноочаговых инфильтратов, в 91,7% случаев наблюдается увеличение медиастинальных лимфоузлов, в 51,7% случаев отмечается развитие массивного плеврита, а в 55,0% случаев

наблюдаются сливающиеся очаги и наличие значительной плазмоцитической инфильтрации.

Сравнительный рентгенологической картины при РА (47 чел.) показал, что «симптом матового стекла» расположен чаще всего односторонне (53,2%), тогда как при ММ в большинстве случаев пневмонический очаг расположен двухсторонне (46,8%) и увеличение лимфатических узлов средостения были неярко выражены при РА и встречались реже (31,9%).

У всех пациентов с острым течением гиперчувствительного пневмонита (12 чел.) на КТВР отмечалось уменьшение прозрачности легочных полей с наличием симптома «матового стекла», множественных узелков и сетчатых инфильтратов, которые напоминали картину милиарного туберкулеза. При хроническом течением ГП по мере прогрессирования заболевания выявили признаки интерстициального фиброза, бронхоэктазы, мелкие полостные образования в виде «сотового легкого».

У пациентов с ММ на рентгенологических исследованиях были обнаружены сочетание нескольких синдромов в отличие от больных с РА и ГП, что вызывало весомые трудности при верификации диагноза НИП (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Рентгенологическая изменения НИП у пациентов с ММ, ПА и ГП

Характер поражения	ММ (n=19)		РА (n=17)		ГП (n=8)		Р
	абс	%	абс	%	абс	%	
Сливающиеся очаговые инфильтраты (1-1,5 см)	7	36,8	-	-	-	-	
Смещение средостения в другую сторону с расплывчатыми очагами	6	31,6	-	-	-	-	

Увеличены лимфатические узлы средостения	19	100,0	5	29,4	1	12,5	<0,001
Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем	9	47,4	3	17,6	1	12,5	>0,05
Симптом «матового стекла»	11	57,9	15	88,2	8	100,0	<0,05
Уплотнение паренхимы	9	47,4	11	64,7	8	100,0	<0,05

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Это, прежде всего, требует обязательного междисциплинарного подхода специалистов. На фоне инновационных методов диагностики особое значение имеет внимательный собранный *anamnesis morbi* и *vitae*, поэтапность развития болезни.

С современной точки зрения для окончательной постановки диагноза ГП необходим междисциплинарный подход с участием пульмонологов, фтизиатров, торакальных хирургов, онкологов, рентгенологов, патологоанатомов, имеющих достаточный опыт диагностики диссеминированных (интерстициальных) заболеваний легких [78].

На основе собственного пульмонологического опыта мы хотим представить сложность постановки диагноза ГП на примере клинического случая.

Случай из практики

Пациент А., 57 лет, житель Хатлонской области. Из анамнеза: длительно (в течение 2 лет) жаловался на одышку, кашель со скудно отделяемой слизистой мокротой, тахикардию, головокружение, лихорадку, повышенную

утомляемость. В 2017 году в сентябре месяце усилились одышка, кашель, головокружение, сердцебиение, недомогание, отёки на ногах, общая слабость. Обратился к пульмонологу и гематологу. На рентгенограмме выявлены очаги диссеминации.

Больной был проконсультирован фтизиатром, после специфического обследования туберкулез легких был исключен.

Диагноз: Двухсторонняя бронхопневмония. Дыхательная недостаточность II степени.

Назначенная антибиотикотерапия не дала эффекта.

Наблюдалось ухудшение общего состояния и прогрессирование заболевания. В тяжелом состоянии был доставлен в ГУ НМЦ РТ и помещен в пульмонологическое отделение.

При осмотре: цвет кожи и слизистых оболочек бледные, акроцианоз, ортопноэ, лимфоузлы не увеличены.

ЧДД - 23 в минуту, при аускультации выслушиваются крепитирующие хрипы в нижних отделах легких, сердечные тоны приглушены, выслушивается акцент II тона на лёгочной артерии. ЧСС - 117 в минуту, САД – 150, ДАД - 90 мм рт. ст. Пальпаторно органы брюшной полости без особенностей; симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Общий анализ крови::уровень эритроцитов 2500 00, гемоглобин - 85,0 г/л, уровень лейкоцитов в крови – 13 000; число эозинофилов составляет- 7%; число нейтрофильных клеток – 33%; лимфоцитарных клеток – 37%, доля моноцитов составляет 3%. Сывороточное железо – 10,5 мкмоль/л; сывороточный ферритин (СФ) – 25 нг/мл или мкг/л.

На обзорной рентгенографии лёгких с обеих сторон наблюдается наличие линейных теней, признаки диссеминации, значительные интерстициальные изменения.

При проведении КТВР наблюдаются признаки диффузного пневмосклероза, визуализируются мелкосетчатые изменения, нарушение

легочной архитектоники и увеличение толщины междольковых перегородок по типу «сот».

Микроскопическое исследование на наличие БК и тест Gen-Export были отрицательными. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва выявило преобладание лимфоидных и эозинофильных элементов ($39,7 \pm 7,0\%$ и $7,0 \pm 1,3\%$). Исследование биопсийного материала показало незначительное скопление эпителиоидно-клеточных бугорков с фиброзно-некротическими изменениями. Вентиляционная функция легких – по типу ретрестриктивных нарушений.

Выставлен диагноз: Фиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит).

После консультации специалистов – пульмонолога, фтизиатра, торакального хирурга, онколога был установлен следующий диагноз: Основной диагноз: Хронический фиброзирующий экзогенный аллергический альвеолит. Осложнения: Cor-pulmonalis, декомпенсированная стадия. Сопутствующий: Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Следовательно, КТВР на сегодняшний день является золотостандартным методом при диагностике гиперсенситивного пневмонита, проведение биопсии легкого является необязательным и, согласно современной точки зрения, для постановки окончательного диагноза ЭАА требуется междисциплинарный подход с участием пульмонолога, фтизиатра, торакального хирурга, онколога, рентгенолога, патологоанатома, имеющих достаточный опыт диагностики диссеминированных (интерстициальных) заболеваний легких.

На рисунке 3.4. отображены обзорная рентгенограмма у пациента А, 1963 г.р. с гиперсенситивным пневмонитом («сотовое легкое»).

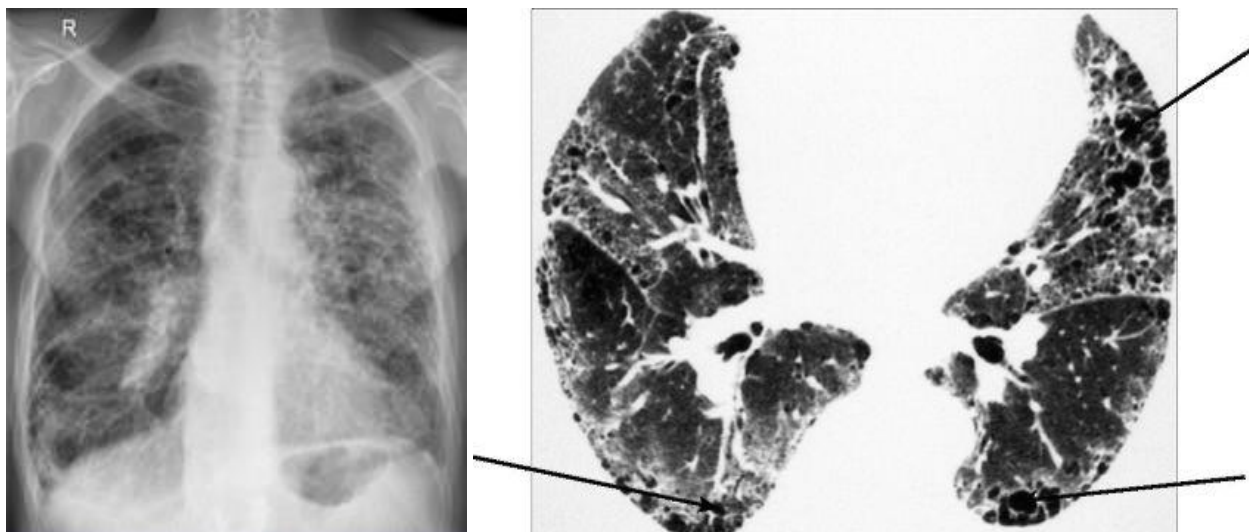


Рисунок 3.4. - Обзорная рентгенограмма у пациента А, 1963 г.р. с гиперсенситивным пневмонитом («сотное легкое»)

На рисунке 3.5. На КТВР визуализируется картина «матового стекла» у пациентки «В» с гиперчувствительным пневмонитом

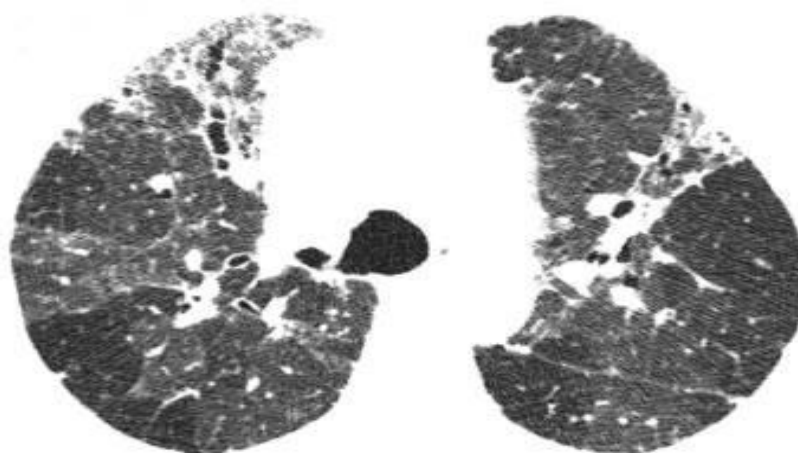


Рисунок 3.5. - На КТВР картина «матового стекла» у пациентки «В» с гиперчувствительным пневмонитом

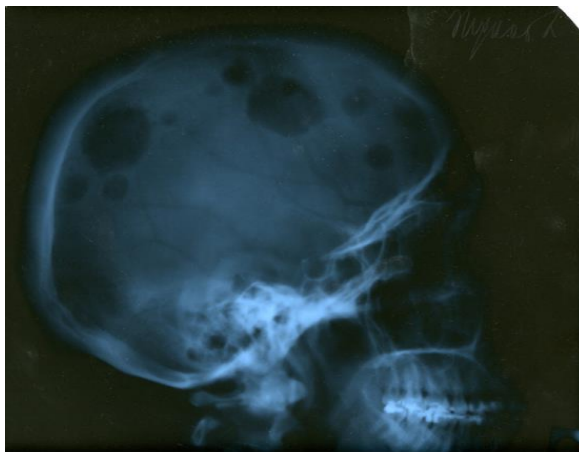


Рисунок 3.6. – Обзорная рентгенограмма черепа больного «И» с ММ, 1952 года рождения

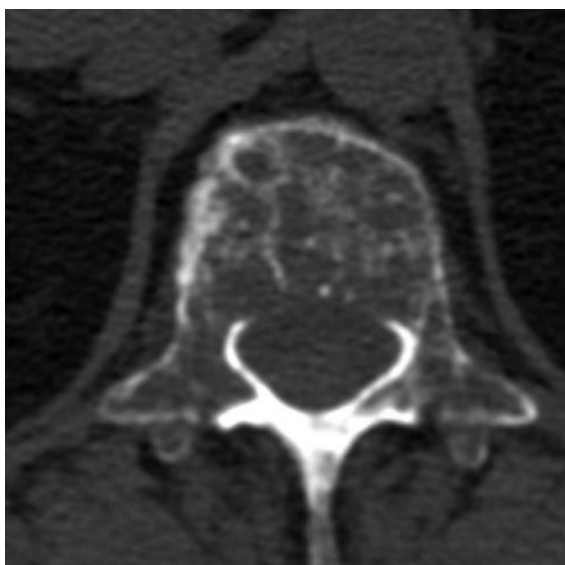


Рисунок 3.7.- Обзорная рентгенограмма позвоночника больного «И» с ММ, 1952 года рождения



Рисунок 3.8. – Обзорная рентгенограмма рёбер и плечевой кости у

больного «И» с ММ, 1952 года рождения

Таким образом, у больных с ММ во II и III стадии заболевания стадии отмечается наличие умеренных либо интенсивных болей, зачастую множественной локализации, среди которых главенствуют остеодеструкция позвонков, рёбер и плоских костей черепа.

Глава 4. Анализ и оценка коморбидности и мультиморбидности, качества жизни, кардиореспираторных и психовегетативных расстройств при неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированной с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом

4.1. Состояние коморбидного и мультиморбидного статуса, качества жизни у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией при множественной миеломе, ревматоидном артрите и гиперчувствительном пневмоните

Проблемы сочетания нескольких хронических патологий у одного и того же больного сопровождающегося взаимным отягощением является весьма актуальной в клинической медицине и нуждается дальнейшего глубокого изучения.

В литературных источниках последних лет чаще всего указывается, что коморбидная патология патогенетически взаимосвязано с основной патологией (или осложнениями), тогда как мультиморбидная патология патогенетически не взаимосвязаны [50].

Наши исследования показали, что у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП были обнаружены следующие мультиморбидные патологии: хронический бронхит (28,3%, 14,9%, 25,0%), ИБС (11,7%, 31,9%, 25,0%), артериальная гипертензия (41,7; 40,4%; 20,0%), хронический холецистит (38,3%; 36,2%; 35,0%), хронический панкреатит (41,7%; 34,0%; 35,0%), язвенная болезнь желудка (5,0%; 4,3%; 5,0%) и хронический пиелонефрит (11,7%; 12,8%; 20,0%).

Состояние мультиморбидного статуса у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП приведено в таблице 4.1.

Как видно, у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ не зависимо от отягощенности самого заболевания нами было обнаружено 7 сопутствующих

патологий, что отягощает течение основного заболевания и увеличивает риск возникновения осложнений со стороны органов и систем. Среди пациентов НИП, ассоциированная с ММ и РА артериальная гипертензия и хронический панкреатит занимают лидирующее место, тогда как у пациентов с ГП заболевания желудочно-кишечного тракта занимают главенствующее место.

Таблица 4.1. - Состояние мультиморбидного статуса у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП (n=127)

Сопутствующее заболевание	ММ (n=60)		РА (n=47)		ГП (n=20)		P
	абс	%	абс	%	Абс	%	
Хронический бронхит	17	28,3	7	14,9	5	25,0	>0,05
ИБС	7	11,7	15	31,9	5	25,0	<0,05
Артериальная гипертензия	25	41,7	19	40,4	4	20,0	>0,05
Хронический холецистит	23	38,3	17	36,2	7	35,0	>0,05
Хронический панкреатит	25	41,7	16	34,0	7	35,0	>0,05
Язвенная болезнь желудка	3	5,0	2	4,3	1	5,0	>0,05
Хронический пиелонефрит	7	11,7	6	12,8	4	20,0	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Таким образом, при НИП независимо от стадии заболевания ММ, РА и клинической формы ГП в сочетании с сопутствующими патологиями риск развития осложнений крайне высока.

Показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с НИП, ассоциированная ММ в терминальной стадии заболевания были низкие по сравнению с пациентами НИП, ассоциированная с РА и ГП (рисунок 4.1).

Снижение показателей КЖ пациентов с НИП, ассоциированная с ММ было связано с прогрессированием интоксикационного синдрома, миелотоксичностью опухолевого процесса, анемического, гиперпластического и диспепсического синдрома, развитием септических состояний, что, несомненно, усугубляет течение заболевания и влияет на ЖЭ, ФФ, РФФ, ПЗ и СФ пациентов.

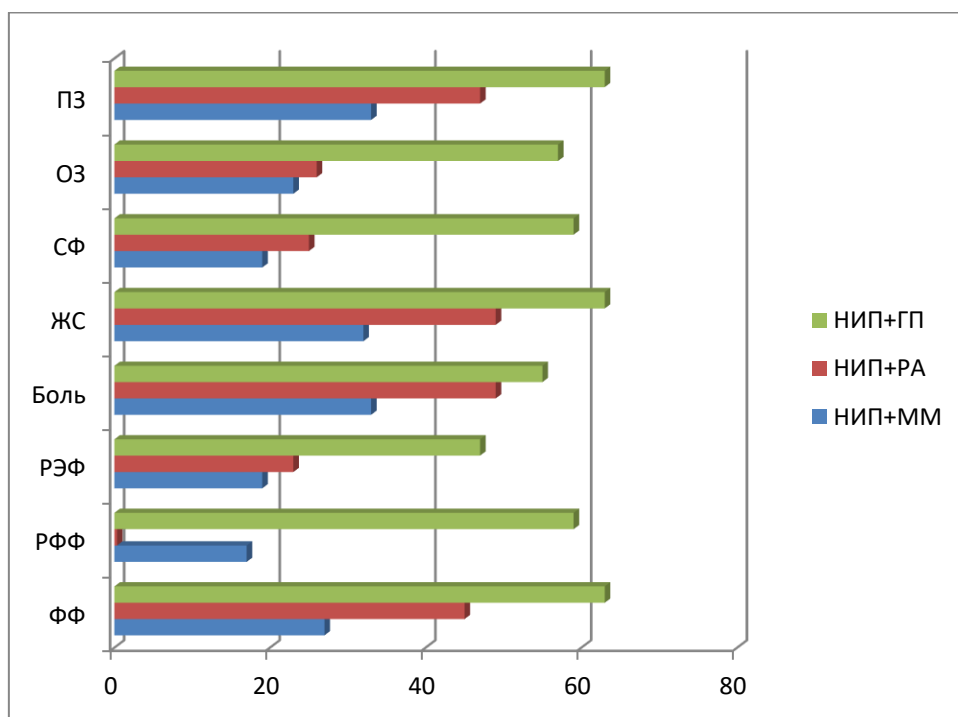


Рисунок 4.1. - Показатели КЖ у пациентов с НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП

Таким образом, показатели КЖ у пациентов с НИП, ассоциированная ММ были самыми низкими по отношению пациентов с НИП, ассоциированная РА и ГП, что требует реабилитационных мероприятий.

4.2. Анализ кардиореспираторных осложнений у пациентов с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом

Кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА развивались в основном в III стадии заболевания и при ГП в хронической стадии заболевания.

В литературе приводятся сведения, что в основном НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП сопутствует с патологиями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, ХСН) и сопровождается утяжелением основного заболевания.

Изучение состояния кардиореспираторной системы у пациентов НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП показало, выраженность, и частота клинических проявлений были различными в зависимости от основного заболевания: их беспокоили одышка (91,7%, 72,3%, 50,0%), кардиалгия (95,0%; 42,6%; 25,0%), тахикардия (95,0%, 78,7%, 87,5%), недомогание (100,0%; 63,8%; 50,0%) и слабость (100,0%; 78,7%, 50,0%).

Обнаружено увеличение границ сердца (95,0%, 78,7%, 87,5%).

Аускультативно прослушивались приглушение тонов, систолический шум на верхушке, акцент II тона над лёгочным стволом (100,0; 42,6%; 50,0%) (рисунок 4.2).

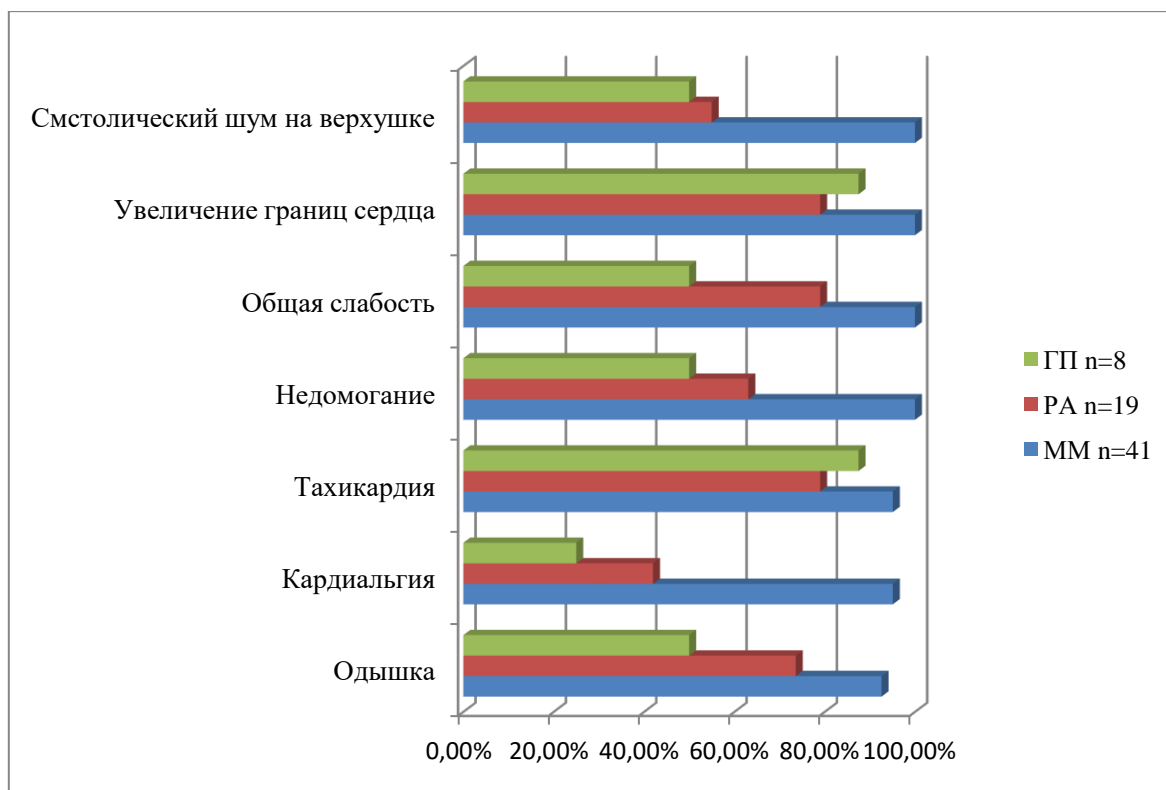


Рисунок 4.2. - Клинические проявления КВС у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП

Кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП в основном проявлялись в виде: перикардита (22,0%, 10,5%, 0,0%), сердечной недостаточности (26,8%, 36,8%, 25,0%), миокардита у пациентов с ММ (36,6%), митрального порока сердца у пациентов с РА (15,8%), ишемических изменений в миокарде (90,2%; 52,6%; 37,5%), синусовой тахикардии (97,6%; 89,5%; 100,0%) пароксизмальной тахикардии (22,0%; 47,4%; 12,5%), экстрасистолии (26,8%; 36,8%; 25,0%), перегрузки правых отделов сердца (58,5%; 47,4%; 100,0%), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (17,1%; 42,4%; 12,5%), полной блокады левой ножки пучка Гиса (8,3%; 6,4%; 0,0%), мерцательной аритмии (17,1%; 15,8%; 0,0%) и экссудативного плеврита (80,4% и 15,8%).

Кардиореспираторные расстройства у пациентов НИП, ассоциированные с ММ, РА и ГП представлены таблице 4.2.

Таблица 4.2. – Кардиореспираторные расстройства у пациентов НИП, ассоциированные с ММ, РА и ГП (n=127)

Показатель ЭКГ	ММ (n=41)		РА (n=19)		ГП (n=8)		P
	абс	%	Абс	%	абс	%	
Перикардит	9	22,0	2	10,5	0	0,0	>0,05
Сердечная недостаточность	11	26,8	7	36,8	2	25,0	>0,05
Миокардит	15	36,6	0	0,0	0	0,0	
Митральный порок сердца	0	0,0	3	15,8	0	0,0	
Ишемические изменения в миокарде	37	90,2	10	52,6	3	37,5	<0,001
Синусовая тахикардия	40	97,6	17	89,5	8	100,0	>0,05
Пароксизмальная тахикардия	9	22,0	9	47,4	1	12,5	<0,05
Желудочковая экстрасистолия	11	26,8	7	36,8	2	25,0	>0,05
Перегрузка правых отделов сердца	24	58,5	9	47,4	8	100,0	<0,05
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	7	17,1	8	42,1	1	12,5	<0,05
Мерцательная аритмия	7	17,1	3	15,8	0	0,0	>0,05
Экссудативный плеврит	33	80,4	3	15,8	-	--	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Как видно в таблице 4.2, представленные кардиореспираторные нарушения свидетельствуют о том, что частота и степень выраженности

нарушений со стороны ССС были более значительно выражены у пациентов с ММ по сравнению с РА и ГП.

Исследование систолического давления в легочной артерии у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП показали, что средние показатели до начала ГКС и цитостатической терапии составили $38,8 \pm 3.1$; $30,8 \pm 3.2$; $25,8 \pm 2.7$ мм рт.ст., тогда как в группе контроля (у здоровых) этот показатель составил $15,1 \pm 2,3$ мм рт.ст.

У пациентов с ММ, РА и ГП ассоциированные с НИП было изучено морфо-функциональное состояние сердца: ПЗДПЖ, ПЖ, КДРЛЖ, КДРПЖ, ТМП и ФВ.

Сопоставление средних величин показателей морфофункционального состояния сердца дал возможность обнаружить значительное увеличение всех размеров правого и левого желудочка сердца у пациентов с ММ по сравнению с таковыми у пациентов РА и ГП (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Морфофункциональное состояние сердца у пациентов НИП, ассоциированная ММ, РА, ГП

Показатель	Здоровые (n=50)	ММ (n=41)	РА (n=19)	ГП (n=8)	P
	1	2	3	4	
$P_{\text{сис.т.}}$ ЛА, мм рт.ст.	$15,1 \pm 2,3$	$38,8 \pm 3,1$ $p_1 < 0,001$	$30,8 \pm 3,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$25,8 \pm 2,7$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$< 0,001$
ПЗДПЖ, мм	$43,4 \pm 3,2$	$73,6 \pm 5,2$ $p_1 < 0,001$	$63,4 \pm 5,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$57,8 \pm 4,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$< 0,001$

Продолжение таблицы 4.3

ПЖ, см	2,03±0,03	4,77±0,15 p ₁ <0,001	3,75±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,15±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<0,001
КДРЛЖ, см	5,68±0,1	8,77±0,33 p ₁ <0,001	7,87±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	6,99±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
КСРПЖ, см	3,3±0,4	6,7±0,3 p ₁ <0,001	5,7±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	5,3±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ТМП, мм	9,0±1,0	15,0±1,8 p ₁ <0,001	13,0±1,6 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	12,0±1,7 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0,01
ФВ - %	58,4±4,1	38,0±2,7 p ₁ <0,001	43,0±3,8 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	49,0±3,7 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – при сравнении с группой здоровых лиц, p₂ – при сравнении с группой больных ММ, p₃ – при сравнении с группой больных РА (по U-критерию Манна-Уитни)

Следует отметить, что увеличение размеров сердца при ММ, прежде всего, было связано с прогрессированием плазмноклеточной инфильтрацией миокарда и возможно с миелотоксичностью самого опухолевого процесса.

Таким образом, согласно полученным при Эхо-доплеро-КГ данным, морфологические параметры сердца у пациентов с НИП, ассоциированной ММ, оказались значительно увеличенными, показатели ФВ были хуже, чем в группе пациентов с РА и ГП в связи с миелотоксичностью самого опухолевого процесса и плазмоклеточной инфильтрацией.

4.3. Психовегетативные расстройства у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированной с множественной миеломой, ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом

Состояние психо-вегетативного статуса, несомненно, зависит от течения основного заболевания, развившихся осложнений и коморбидного фона.

Известно, что психо-вегетативные расстройства при гемобластозах наиболее чаще развиваются в терминальной стадии заболевания [3, 58].

Психо-вегетативные расстройства сами по себе могут спровоцировать развитие патологий ССС и наоборот, что создаёт порочный круг.

Основной причиной психовегетативных и неврологических нарушений при ММ могут быть связаны плазмоклеточной инфильтрацией и кровоизлиянием в головной мозг, прогрессированием геморрагического и интоксикационного синдромов [69].

С другой точки зрения, миелотоксичность самого опухолевого процесса и высокодозная токсичность химиопрепаратов и ГКС могут привести к психомоторным нарушениям [11].

Многочисленные исследования показали, что при НИП, ассоциированный с РА психовегетативные расстройства связаны, прежде всего, с токсическим влиянием цитостатиков, ГКС и с психотравмирующих факторов [77].

Психоэмоциональные нарушения выражались в виде: эмоциональности (90,2%, 47,3%; 25,0%), раздражительности (85,3%, 50,0%, 25,0%), агрессивности (92,6%; 26,3%; 25,0%), страх от одиночество (97,5%; 36,8%; 37,5%) и смерти (41 100,0%; 15,7%, 2 чел. 25,0%) и были более выражены у пациентов с ММ по отношению пациентов с РА и ГП (рисунок 4.3).

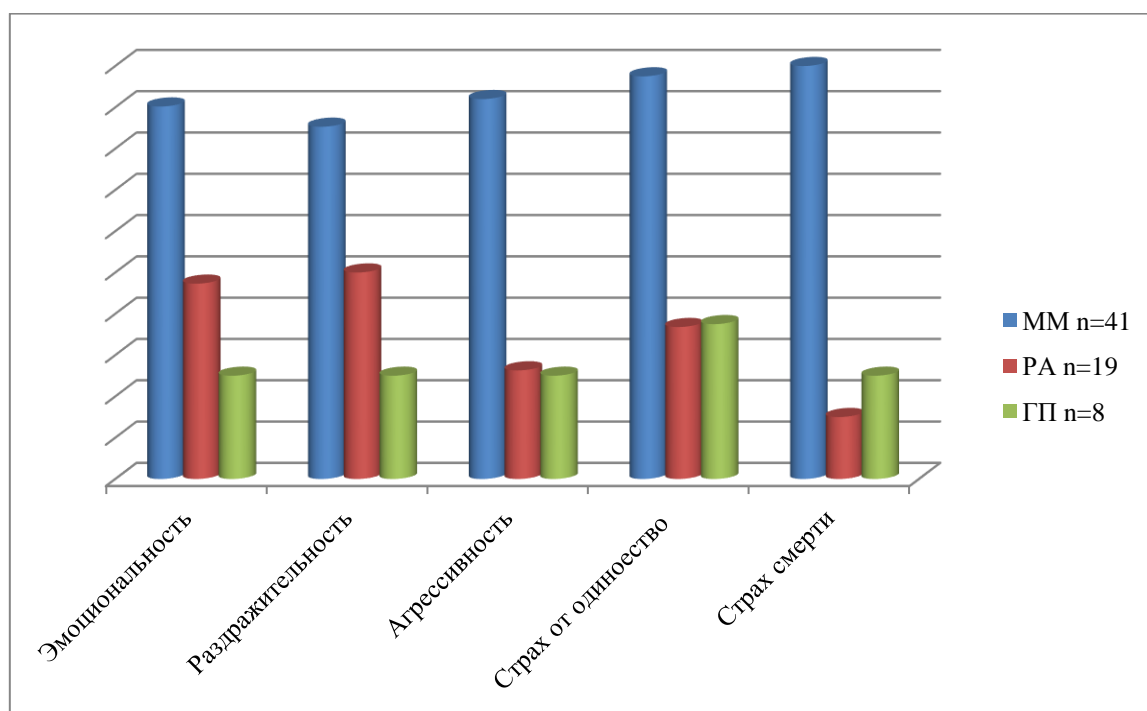


Рисунок 4.3. - Психоэмоциональные нарушения у пациентов с НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП

Как видно на рисунке 4.3. психоэмоциональные нарушения у пациентов ММ отличались более значительной выраженностью по сравнению пациентов с РА и ГП.

Психовегетативные нарушения НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП сопровождалась тахикардией (97,5%; 89,4%; 100,0%), кардиальгией (97,4%; 58,8%; 12,5%), тревожно-депрессивным синдромом (80,4%; 10,5%; 0,0%), головокружение (70,7%; 47,3%; 12,5%), бессонницей (65,8%; 26,3%; 25,0%), гипертоническим синдромом (61,0%; 47,3%; 50,0%), снижение памяти (46,3%;

26,3%; 25,0%), диспепсическим синдромом (41,4%; 5,2%; 12,5%), суицидальными действиями (27,0%; 10,5%; 0,0%), нарушение логического мышления (22,0%; 36,8%; 12,5%), брадикардией (2,4%; 26,3%, 0,0%).

Как видно из данных, представленных в таблице 4.4, психовегетативные расстройства были более выражены у пациентов с ММ по отношению больных с РА и ГП.

По шкале депрессии Бэка у пациентов с ММ по отношению РА и ГП была достоверно выше ($35,7 \pm 0,37$ и $24,5 \pm 1,30$; $21,3 \pm 0,77$).

Таблица 4.4. - Состояние психовегетативного статуса у пациентов с НИП, ассоциированная ММ, РА и ГП (n=127)

Клиническое проявление	ММ (n=41)		РА (n=19)		ГП (n=8)		P
	Абс	%	абс	%	абс	%	
Тахикардия	40	97,5	17	89,5	8	100,0	>0,05
Кардиалгия	40	97,5	11	57,9	1	12,5	<0,001
Тревожно-депрессивный синдром	33	80,5	2	10,5	0	0,0	<0,001
Головокружение	29	70,7	9	47,4	1	12,5	<0,01
Бессонница	27	65,9	5	26,3	2	25,0	<0,01
Гипертонический синдром	25	61,0	9	47,4	4	50,0	>0,05
Снижение памяти	19	46,3	5	26,3	2	25,0	>0,05
Диспепсический синдром	17	41,5	1	5,3	1	12,5	>0,05
Суицидальные действия	11	26,8	2	10,5	0	0,0	>0,05

Нарушение логического мышления	9	22,0	7	36,8	1	12,5	>0,05
Брадикардия	1	2,4	5	26,3	0	0,0	<0,01

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Развитие легочного сердца в основном было связано с легочной гипертензией и эхокардиографически характеризовалось гипертрофией и увеличением размеров правых отделов сердца.

Формирование лёгочного сердца наиболее было характерно для пациентов ГП, тогда как увеличение размеров сердца и относительной тупости сердца чаще встречалось при ММ с развитием инфекционно-аллергического миокардита и кардиомиопатии

Среди обследованных 8 пациентов с ГП у 3-х обнаружен ХЛС в компенсированной стадии, у 5 пациентов ХЛС – декомпенсированная стадия.

Следует отметить, что степень лёгочной гипертензии и размеры правых отделов сердца, прежде всего зависели от особенностей течения патологии и стадии заболевания.

Таким образом, у пациентов ассоциированная ММ НИП психовегетативные нарушения отличались более значительной выраженностью по сравнению пациентов с РА и ГП.

Обсуждение результатов

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) относится к наиболее часто встречающимся формам идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) [24, 26, 27, 46, 55, 75, 77, 94].

Распространенность НИП изучена недостаточно. Полученные данные в эпидемиологическом исследовании предполагают, что уровень распространенности интерстициальной пневмонии составляет 40 человек на 100 тыс. жителей [77,82, 133].

Эпидемиологические исследования по поводу ассоциированных интерстициальных заболеваний легких проведены в ограниченных количествах. В проведенных научных исследованиях, изучающие распространенность и заболеваемость ИЗЛ, показал, что распространенность колебалась от 6,3 до 71 на 100 000 населения [12, 13, 26, 33, 126].

Анализ литературных данных показал, что в Северной Америке и Европе были распространены идиопатический легочный фиброз и саркоидоз легких, в Индии (10,7-47,3%) и Пакистане (12,6%) экзогенный аллергический альвеолит, в Бельгии (7,5%), в Канаде (33,3%), и в Саудовской Аравии (34,8%) заболевания соединительной ткани ИЗЛ [126, 133, 142, 170].

Фактором высокого развития ИЗЛ, прежде всего, является мужской пол пожилой и старческий возраст. ИЗЛ наиболее чаще ассоциировались с курением, гепатитом «С», туберкулезом легких, пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких, достоверно с развитием интерстициального заболевания легких, что требует мультидисциплинарного подхода [54, 57, 98, 142, 164, 192].

При тщательном клиническом анализе можно установить, что НИП может быть не только идиопатической, но и может возникать при коллагенозах (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), гиперсенситивном и альвеолите, при иммунодефицитных

пневмопатиях (ВИЧ, лейкемия), которые, сопровождаются тромбоцитопенией и гипопроотеинемией [16, 19, 39, 44].

Доказана медикаментозная форма НИП, принимающих амиодарон, нитрофураны, метотрексат [2, 11, 53].

При миеломатозных поражениях лёгких (при множественной миеломе) (НИП) характерно мономорфное интерстициальное воспаление, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитов и плазматических клеток. При постановке диагноза НИП КТВР является «золотым стандартом» [53, 54, 59].

Морфологически НИП характеризуется некоторыми отличительными особенностями от других видов интерстициальных пневмоний, в частности, своей гомогенностью. При НИП изменения могут носить как изолированный характер, так и вплоть до выраженного фиброза, при этом на данном этапе развития заболевания могут присутствовать воспаление или фиброз, тогда как при обычной интерстициальной пневмонии в различных участках легочной паренхимы могут одновременно наблюдаться и воспалительные и фиброзные изменения. Кроме того, при НИП морфологическая картина имеет диффузный характер [74, 78, 89].

Цитологический профиль БАЛ при НИП не является специфичным, хотя он довольно сильно отличается от заболеваний, имеющих сходную клинко-рентгенологическую картину (например, от гиперчувствительного пневмонита).

При проведении цитологического исследования после проведения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных с НИП не наблюдаются специфичные признаки, несмотря на то, что данная патология значительно отличается от схожих по клинко-рентгенологическим признакам патологий. При данном методе исследования у больных с НИП в БАЛ наблюдается превалирование лимфоцитов (до 40%), некоторое увеличение количества

эозинофилов (до 6%), а уровень нейтрофилов не повышается выше 5% [41, 50, 60].

Наиболее частыми клиническими проявлениями НИП являются: синдром “барабанных палочек” (40%), одышка, непродуктивный кашель, субфебрильная температура (около 30%), крепитирующие хрипы [74, 76, 80].

На современном этапе гистологическая верификация диагноза НИП считалась «золотым стандартом», то в настоящее время этот вид диагностики заменяется комплексным мультидисциплинарным подходом включая всех соответствующих специалистов.

КТВР является важным неинвазивным методом диагностики при НИП [30, 57, 115] и характеризуется одновременным присутствием синдрома “матового стекла” в сочетании с признаками легочного фиброза в отличие других вариантов интерстициальных пневмоний.

По мере прогрессирования НИП сопровождается развитием выраженных дыхательных нарушений, первичной легочной гипертензии с проявлениями легочного сердца и сердечной недостаточности, присоединением вторичной бактериальной инфекции за период от 2-х месяцев до 2-х лет и высоким процентом летальных исходов.

Психовегетативные особенности пациентов имеют прогностическую значимость в развитии и течение болезней.

Прогрессирование лёгочно-сердечной недостаточности сопровождается не только психовегетативными нарушениями, но и сопровождаются кардиоваскулярными осложнениями, что усугубляет течение НИП.

Изучение этиологической структуры и состояния кардиореспираторной и психовегетативной системы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией в Республике Таджикистан не нашло своего отражения в доступной литературе.

Среди общего числа методов клиничко-лабораторных исследований выполнялись: общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование

крови (с исследованием показателей содержания в крови кальция, общего белка, концентрации в крови мочевины, креатинина, уровня содержания мочевой кислоты, показателей ревматоидного фактора), стерильное пунктирование, цитологический и цитохимический анализы (анализ пунктата костного мозга с изучением миелограммы), а также исследовался уровень содержания в моче белка Бенс-Джонса.

При установлении диагноза НИП учитывались результаты проведения КТВР, а также данные консультации смежных специалистов.

Признаками, указывающими на множественную миелому, являлись: атипичная плазматизация костного мозга более 10-30%; наличие гистологической картины наличия плазмоцитомы в трепанате; обнаружение плазмоцитов в крови, а также появление парапротеина в моче и сывороточной крови; наличие признаков лизиса костной ткани либо генерализованной формы остеопороза.

Рентгенологическое исследование проводилось по стандартной методике всем обследуемым путем выполнения рентгенографии лёгких и суставов в прямой и боковой проекциях. Проводили рентгенографию и КТВР.

Цель работы: изучить состояние кардиореспираторной и психовегетативной системы у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией в Республике Таджикистан.

Настоящее исследование проводилось в период с 2015 по 2020 гг на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино», расположенной на базе пульмонологического отделения и ревматологического отделения ГУ НМЦ Республики Таджикистан, и ГУ "Республиканский *онкологический* научный *центр*" МЗСЗН РТ.

Обследованы 127 больных с НИП в возрасте от 27 до 63 лет.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц с сопоставимыми половозрастными характеристиками.

Сравнительный анализ возрастного-полового аспекта у больных с НИП показал, что в более половины случаев встречались в пожилом возрасте (60-67 лет), что согласуется с литературными данными.

Из 127 пациентов с НИП жители села составили - 79 человек (62,0%), жители города 48 человек (38,0%).

Анализ литературы показывает, что гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) относится к наиболее частым формам ИЗЛ (47,3 %), идиопатический легочной фиброз составляет всего - 13,7 %, ИЗЛ, сочетанные с коллагенозами наблюдались в 13,9 % случаев [25, 39, 45, 74, 122, 159].

В проведенном других исследованиях показано, что ИЗЛ, связанные с системными патологиями соединительной ткани занимают лидирующее место, на втором месте находятся гиперчувствительный пневмонит, 3 место занимает медикаментозное поражение легких [44, 74, 77]. В РФ среди ИЗЛ главенствующие место занимают саркоидоз, НИП, идиопатический легочной фиброз и гиперчувствительный пневмонит [11].

Среди наших пациентов НИП наиболее чаще встречалась у пациентов с множественной миеломой – у 60 (47,2%) пациентов, ревматоидный артрит был обнаружен – у 47 (37,0%) и гиперсенситивный пневмонит (ГП) – у 20 (15,7%) пациентов.

Таким образом, ММ в 1,2 раза по сравнению РА и 2,6 раз по отношению ГП встречается чаще. При ММ и РА III стадия заболевания в 2 раза превалировала над II стадией, острое течение заболевания при ГП наблюдалось в 60,0% случаев, а хроническое – в 40,0% случаев.

В отечественных и зарубежных литературных данные указывается, что у всех форм ИЗЛ клинико-лабораторные, функциональные и рентгенологические показатели схоже между собой. Основными клиническими проявлениями ИЗЛ являются: одышка, сухой кашель,

кровохарканье, повышение температуры тела, мышечные и головные боли, слабость, крепитирующие хрипы в легких. На КТВР выявляют понижение прозрачности интерстиция по типу «матового стекла» в острых вариантах, бронхоэктазы, а также увеличение толщины междольковых перегородок с появлением изменений по типу «сот» при хроническом течение заболевания [11, 22, 33, 36, 44, 75].

В начальных стадиях ММ протекает бессимптомно, что согласуется нашими наблюдениями.

Проведенный анализ литературных данных доказывает, что неспецифическая интерстициальная пневмония чаще развивается при терминальной стадии ММ, при наличии ХПН и или агранулоцитоза [14, 15, 18, 43, 53].

Неспецифическая интерстициальная пневмония в основном развивается в результате миеломной плазмноклеточной инфильтрации, нефрогенного отека легких [16, 17, 90, 137, 138].

При ММ обнаруживают рецидивирующее течение НИП. На фоне развившейся ХПН течение НИП усугубляется, отмечается прогрессирующая слабость, присоединяется непродуктивный кашель, появляются тошнота и рвота, головные боли, увеличение АД и температуры тела, появляются болевые ощущения в грудной клетке, крепитирующие хрипы, выраженное ускорение СОЭ [128, 146, 156, 177].

Вторая стадия ММ отличался появлением непостоянного болевого синдрома в позвоночнике у всех пациентов и рёбрах у 17 (89,4%) больных.

При постепенном прогрессирования заболевания болевой синдром беспокоил в бедренных у 15 (78,9%) и в плечевых суставах у 13 (68,4%) пациентов.

У всех больных отмечались жалобы на наличие сухого кашля, появление болей в грудной клетке (в 63,2% наблюдениях), повышенную утомляемость, снижение массы тела, исчезновение аппетита, появление геморрагических

высыпаний на кожи - у 15 (78,9%) пациентов, носовые (7 чел.; 36,8%) и десневые кровотечения (12 чел.; 63,2%). Умеренная гепатомегалия обнаружена у 13 (68,4%) пациентов.

Фебрильная температура тела повысилась до (39,1-41°C) у 13 (68,4%), субфебрильная (37,1-38°C) у 7 (36,8%) пациентов с ММ.

Третья стадия ММ (n=41) характеризовался выраженным интоксикационным, болевым, геморрагическим, анемическим и гиперпластическим синдромами. Были обнаружены оссалгии во всех крупных трубчатых и плоских костях: тазовых (36 чел.; 87,8%), бедренных (30 чел.; 73,2%), плечевых костях (33 чел.; 80,5%), в костях голени (27 чел.; 65,9%), рёбрах (25 чел.; 61,0%), в позвоночнике (24 чел.; 58,5%).

Кашель в большинстве случаев при НИП, ассоциированной ММ, в III стадии характеризовался не продуктивностью (37 чел.; 90,2%) и в 4 (9,8%) случаях со слизисто-гнойной мокротой.

Гиперпиретическая температура тела повысилась до (41,0-42,0°C) у 30 (73,2%), пиретическая (39,0-41°C) - у 11 (26,8%) пациентов с ММ.

Недомогание, общая слабость и похудание беспокоили всех пациентов в III стадии заболевания.

Геморрагические высыпания на коже обнаружены у 39 (95,1%), носовые кровотечения у 37 (90,2%) и десневые кровотечения у 3 (7,3%) пациентов.

Следует отметить, что гиперпластический синдром в III стадии ММ был значительно выраженным по отношению II стадией заболевания: выраженная гепатоспленомегалия и лимфаденопатия была обнаружены у всех больных.

НИП при ММ на КТВР отличается двусторонностью поражения лёгких, появлением крупно-очаговых инфильтратов, лимфаденопатией, развитием плевритов и абсцессов [143].

Таким образом, в III стадии заболевания выраженность интоксикационного, геморрагического и гиперпластического синдромов была более выраженной по отношению пациентов во II стадии заболевания.

У 10 - 42% больных с РА встречается интерстициальное поражение легких. Поражение легких может сопровождаться многочисленными патологиями: НИП, плевритом, васкулитом, легочной гипертензией [172].

Наиболее часто основной причиной летального исхода при РА является поражение органов дыхания (50-70%). На поздних стадиях заболевания РА характеризуется формированием очаговых изменений (35%), интерстициальной пневмонии (40%) и пневмофиброза (49%) [197].

НИП при РА чаще встречается по отношению других типов и отличается симметричными субплевральными интерстициальными изменениями в виде «матового стекла». ОИП в сочетании с РА отличается острым и быстрым течением, ранним формированием фиброзных изменений в интерстиция легких по типу «сотового легкого». ОИП при РА редко встречается и характеризуется двусторонними внесегментарными интерстициально-альвеолярными инфильтратами. НИР при РА чаще встречается и характеризуется бронхиальной обструкцией и развитием участков уплотнения и ателектаза [51].

Очаговые изменения в основном локализованы в верхних долях, и в некоторых литературах их именуют как ревматические узелки. НИП часто ассоциируется системными заболеваниями соединительной ткани и высокими титрами ревматоидного фактора [51].

Поражение легких встречается и при ревматической лихорадке (5-15%) в виде интерстициального пневмонита, плеврита и легочного васкулита [139].

В III стадии РА у всех были обнаружены атрофия мышц с деформацией суставов, ограничение движения в суставах; (84,0%) и интенсивные боли (86,6,0%), на рентгенологических исследованиях значительное поражение с утончением костей и их кальцификация (93,3%) и картина остеопороза (47,0%).

Таким образом, в основном среди пациентов с РА клинические проявления разнообразным в зависимости от стадии заболевания. В III стадии

РА прогрессировали как клинические, так и рентгенологические признаки заболевания: атрофия мышц с деформацией суставов, ограничение движения в суставах, интенсивный болевой синдром, значительное поражение с утончением костей и их кальцификация и картина остеопороза.

Гиперсенситивный пневмонит отличается острым, подострым и хроническим течением. Среди наших пациентов подострым течением не встречались, что согласуется с литературными данными [39, 40, 44].

При остром течении ГП на рентгенограмме визуализируются локальные «легкие» затемнения и усиление лёгочного рисунка, при подостром варианте обнаруживается симптом «матового стекла», а при хроническом варианте ГП отмечается диффузный пневмосклероз, узелковые инфильтраты и картин «сотого лёгкого» [190].

При остром ГП наблюдается наличие интерстициального отёка, развитие бронхиолита, альвеолярные структуры и межальвеолярные перегородки инфильтрированы плазмócитами и лимфоцитами. При подостром течении обнаруживают неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы и клеточный бронхиолит; при хроническом варианте наблюдалось прогрессирование пролиферативных процессов с развитием интерстициального фиброза и появление кистозных изменений («сотое» легкие [25].

В связи невысокой информативностью трансбронхиальная биопсия при ГП не имеет особого значения [25, 45].

Таким образом, для раннего выявления легочных изменений у пациентов ГП необходимо своевременно провести КТВР. Для окончательной верификации диагноза клиничко-лабораторные и рентгенологические данные должны в обязательном порядке интерпретироваться мультидисциплинарным подходом и участием всех смежных специалистов (пульмонолог, фтизиатр, торакальный хирург, онколог, морфолог, рентгенолог).

Среди наших наблюдаемых пациентов у 7 (58,3%) из 12 пациентов с острым течением обнаружена одышка в покое, у 5 (41,7%) при физической нагрузке, у 11 (91,7%) кашель был непродуктивным, чаще сухим; а при хроническом течении одышка в покое наблюдалась в 6 (75,0%) случаях; кашель с выделением слизисто-гноной мокроты был у 6 (62,5%) пациентов, периодически с кровохарканьем у 3 (37,5%) больных.

В остром периоде ГП гипертермия была субфебрильная (37,1-38°C) у 7 (58,3%) и у 5 (41,6%) пациентов фебрильная (39,1-41°C), а при хроническом течении температура у всех 8 (100,0%) пациентов была субфебрильная (37,1-38°C).

Аускультативно в остром периоде ГП у 9(75,0%) прослушивались сухие свистящие и у 3(25,0%) крепитирующие хрипы, тогда как в хронической стадии у 7(87,5%) пациентов выслушивали крепитирующие хрипы и у 1(12,5%) сухие свистящие хрипы.

У 3 (37,5%) пациентов с хроническим течением ГП наблюдали декомпенсированная форма ХЛС, у 5(62,5%) компенсированная форма. У всех пациентов с хроническим течением ГП, осложненный ХЛС обнаружена гепатомегалия, отёки на нижних конечностях и пальцы в виде «барабанных палочек».

Сопоставление показателей гемограммы показали, что выраженность анемического синдрома, тромбоцитопении и ускорения СОЭ были значительно выражены у больных ММ в III стадии заболевания по отношению РА в аналогичной стадии и хронической стадии ГП.

Таким образом, по мере прогрессирования ММ в терминальной стадии заболевания развивается панцитопения тяжелой степени (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и выраженное ускорение СОЭ по отношению пациентов РА и ГП в аналогичной стадии заболевания.

Результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ММ до получения ПХТ показало нарушение

соотношения Т- и В-лимфоцитов, увеличения CD3-лимфоцитов, снижение содержания CD4-лимфоцитов, количество CD20-клеток, концентрация IgM.

У пациентов с РА обнаружены снижение активности Т-лимфоцитов, CD3+клеток, повышение Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) при снижении CD8+ клеток, умеренное увеличение содержания В-лимфоцитов.

У пациентов с хронической стадией гиперсенситивного пневмонита наблюдалось подавление показателей клеточного и гуморального иммунитета.

При сопоставлении показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных с ММ в терминальной стадии заболевания обнаружено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания CD3 и CD4 – лимфоцитов, также уровня IgA, IgG и IgM более значительно по отношению пациентов РА и ГП.

Таким образом, у больных ММ, РА и ГП в терминальной стадии заболевания обнаруживается подавление показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета.

При НИП у пациентов с ММ в БАЛ обнаруживают ассоциацию микроорганизмов (*S. Aureus*, *H. Influenza*, *pneumoniae*, *Escherichia coli*, Дрожжеподобные грибы) [49, 139, 152].

Цитологический состав бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с НИП, ассоциированные с ММ, РА и ГП был различным. Возможно, это было связано с патогенетической основой каждой патологии в отдельности и получением неоднократно антибиотиков и кортикостероидов в до госпитального этапа заболевания.

Нами выполнялось фибротрехеобронхоскопическое исследование с дальнейшим изучением количественных и клеточных показателей БАС у 5(26,3%) пациентов с ММ и у 7(41,1%) больных РА во II стадии заболевания, у 5(41,6%) больных с ГП в хронической стадии заболевания. В связи с тяжестью заболевания и развившихся кардиоваскулярных осложнений у

остальных пациентов провести фибротрехеобронхоскопию была невозможным.

Цитологическое исследование БАЛ показало, что у пациентов с НИП, ассоциированной с ММ, обнаружено преобладание лимфоцитов по сравнению с лицами с РА и ГП ($76,3 \pm 5,0$; $47,3 \pm 3,3$; $19,0 \pm 3,7$), тогда как эозинофилия была выражена у больных с ГП по отношению с пациентами РА и ММ ($9,0 \pm 1,3$; $4,73 \pm 1,05$; $2,17 \pm 0,05$). В то же время макрофаги ($35,5 \pm 2,7$; $23,7 \pm 1,4$; $27,4 \pm 1,7$) и нейтрофилы ($13,5 \pm 1,7$; $8,8 \pm 0,3$; $5,5 \pm 0,5$) были более значительны у пациентов с ММ по сравнению с больными с РА и ГП.

Таким образом, несмотря на не специфичность данного метода исследования нами обнаружены статистически значимые различия у пациентов НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП.

Преобладание лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов у пациентов с ММ, возможно, связаны с миелотоксичностью самого опухолевого процесса и плазмоклеточной инфильтрацией.

У пациентов ММ наблюдалось значительное уменьшение показателей ФВД: VC ($58,7 \pm 4,2$; $65,0 \pm 4,3$; $73,3 \pm 5,2$), MVL ($65,0 \pm 4,7$; $71,0 \pm 5,1$; $76,0 \pm 5,3$), FVC ($57,6 \pm 4,1$; $60,6 \pm 4,2$; $65,7 \pm 4,8$), FEV1 ($67,5 \pm 5,3$; $77,3 \pm 5,6$; $83,7 \pm 6,1$), FEV1/FVC ($43,7 \pm 3,1$; $47,5 \pm 3,2$; $52,6 \pm 4,3$), PEF ($47,5 \pm 3,5$; $53,0 \pm 4,2$; $59,5 \pm 4,3$), RR ($45,3 \pm 3,7$; $57,3 \pm 4,2$; $65,3 \pm 4,7$), FEF25-75 ($58,7 \pm 3,7$; $65,0 \pm 4,3$; $66,6 \pm 4,9$) по сравнению пациентов с ревматоидным артритом и гиперчувствительным пневмонитом.

Значительные статистически значимые различия были выявлены относительно показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ММ по сравнению пациентов с РА и ГП и группой контроля.

Таким образом, независимо от стадии заболеваний при ММ, РА обнаруживали рестриктивный вариант нарушений ФВД, а при ГП был установлен обструктивный вариант нарушения ФВД.

Среди инфекционных осложнений неспецифическая интерстициальная пневмония пневмонии у пациентов с ММ отличаются двусторонностью поражения лёгких (30%), частым абсцедированием (19%) [22]. В отечественных и зарубежных источниках описываются, что тяжелые уремические пневмониты при ММ развиваются на фоне ХПН, агранулоцитоза, плазмоклеточной и лимфоидной инфильтрации лёгких [25].

Компьютерная томография высокого разрешения считается золотостандартным методом, обладающим высокой информативностью при диагностике заболеваний легких у больных с ММ, учитывая, что зачастую у таких пациентов может не наблюдаться кашля, аускультативное исследование является мало значительным, а лабораторные показатели крови отражают состояние основной патологии [28, 50].

Согласно полученным нами результатам, при рентгенологическом исследовании у больных с ММ (n=60) в отличие от больных с РА (n=47) в 60,0% случаев отмечается наличие мелких и крупноочаговых инфильтратов, в 91,7% случаев наблюдается увеличение медиастинальных лимфоузлов, в 51,7% случаев отмечается развитие массивного плеврита, а в 55,0% случаев наблюдаются сливающиеся очаги и наличие значительной плазмоцитической инфильтрации

Сравнительный рентгенологической картины при РА (47 чел.) показал, что «симптом матового стекла» расположен чаще всего односторонне (53,2%), тогда как при ММ в большинстве случаев пневмонический очаг расположен двухсторонне (46,8%) и увеличение лимфатических узлов средостения были неярко выражены при РА и встречались реже (31,9%). У всех пациентов с острым течением гиперчувствительного пневмонита (12 чел.) на КТВР отмечалось уменьшение прозрачности легочных полей с наличием симптома «матового стекла», множественных узелков и сетчатых инфильтратов, которые напоминали картину милиарного туберкулеза. При хроническом течении ГП по мере прогрессирования заболевания выявили

признаки интерстициального фиброза, бронхоэктазы, мелкие полостные образования в виде «сотового легкого».

У пациентов с ММ на рентгенологических исследованиях были обнаружены сочетание нескольких синдромов в отличие от больных с РА и ГП, что вызывало весомые трудности при верификации диагноза НИП.

Это, прежде всего, требует обязательного междисциплинарного подхода специалистов. На фоне инновационных методов диагностики особое значение имеет внимательный собранный *anamnesis morbi et vitae*, поэтапность развития болезни.

С современной точки зрения для окончательной постановки диагноза ГП необходим междисциплинарный подход с участием пульмонологов, фтизиатров, торакальных хирургов, онкологов, рентгенологов, патологоанатомов, имеющих достаточный опыт диагностики диссеминированных (интерстициальных) заболеваний легких.

Таким образом, у больных с ММ во II и III стадии заболевания стадии отмечается наличие умеренных либо интенсивных болей, зачастую множественной локализации, среди которых главенствуют остеодеструкция позвонков, рёбер и плоских костей черепа.

При гиперсенситивном пневмоните (ГП) в результате попадания различных органических и неорганических аэроаллергенов развиваются диффузные воспалительные изменения в паренхиме лёгких и бронхиол, с формированием острого нейтрофильного и мононуклеарного пневмонита с интерстициальной инфильтрацией лимфоцитами [55, 56, 60, 190].

ГП чаще наблюдается у птицеводов до 14,0%, животноводов до 8,6% и фермеров до 12,0% случаев, контактирующие с заплесневелым сеном [86].

Одышка и сухой кашель могут беспокоить пациентов длительное время. Для верификации диагноза с учётом показаний и противопоказаний проводят биопсию легкого, особенно, при заболеваниях соединительной ткани, гиперчувствительном пневмоните и лекарственной интоксикации [112].

Конституциональные симптомы необычны, хотя возможны субфебрильная температура и недомогание. В зависимости от варианта течения ГП клинические проявления и рентгенологическая картина разнообразна и, похоже, с другими ИЗЛ. В этой связи необходимо дифференцировать с ИФА, милиарным и диссеминированным туберкулёзом, токсическим фиброзирующим альвеолитом, метастатическим поражением лёгких [63, 159].

Острое течение ГП развивается первые часы после контактирования с аллергеном и отличается сухим кашлем, одышкой, головной болью, лихорадкой, ознобом, артралгией и миалгией, тошнотой и слабостью. Аускультативно в лёгких прослушивалась жесткое дыхание [169].

Для ГП характерна частые геморрагические и некротические ангииты [145].

Наши исследования показали, что у пациентов с ММ, РА и ГП были обнаружены следующие патологии: хронический бронхит (28,3%, 14,9%, 25,0%), ИБС (11,7%, 31,9%, 25,0%), артериальная гипертензия (41,7; 40,4%; 20,0%), хронический холецистит (38,3%; 36,2%; 35,0%), хронический панкреатит (41,7%; 34,0%; 35,0%), язвенная болезнь желудка (5,0%; 4,3%; 5,0%) и хронический пиелонефрит (11,7%; 12,8%; 20,0%).

Таким образом, независимо от стадии заболевания ММ, РА и клинической формы ГП в сочетании с сопутствующими патологиями риск развития осложнений крайне высока.

Анализ литературных показывает, что наиболее частыми осложнениями НИП являются: рак легкого, присоединение вторичной инфекции, легочная гипертензия и пневмоторакс на фоне иммунодефицитного состояния снижающие общую выживаемость [193, 196].

Среди наших пациентов кардиореспираторные расстройства у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА развивались в основном в III стадии заболевания и при ГП в хронической стадии заболевания.

Анализ литературных данных показывает, что наиболее частыми легочными осложнениями при ММ являются: экссудативный плеврит, абсцесс легких, дыхательная недостаточность, плеврит, деструкция лёгких, септикопиемия и синдром оссалгии, напоминающая ревматическую лихорадку [18, 87, 187, 188].

Среди наших пациентов кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП в основном проявлялись в виде: перикардита (22,0%, 10,5%, 0,0%), легочно-сердечной недостаточности (26,8%, 36,8%, 25,0%), миокардита у пациентов с ММ (36,6%), митрального порока сердца у пациентов с РА (15,8%), ишемических изменений в миокарде (90,2%; 52,6%; 37,5%), синусовой тахикардии (97,6%; 89,5%; 100,0%) пароксизмальной тахикардии (22,0%; 47,4%; 12,5%), экстрасистолии (26,8%; 36,8%; 25,0%), перегрузки правых отделов сердца (58,5%; 47,4%; 100,0%), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (17,1%; 42,4%; 12,5%), полной блокады левой ножки пучка Гиса (8,3%; 6,4%; 0,0%) и мерцательной аритмии (17,1%; 15,8%; 0,0%) и экссудативного плеврита (80,4% и 15,8%).

Представленные кардиореспираторные нарушения свидетельствуют о том, что частота и степень выраженности нарушений со стороны ССС были более значительно выражены у пациентов с ММ по сравнению с РА и ГП.

Сравнительный анализ отечественных и зарубежных литературных данных показывают, что в формировании кардиореспираторных осложнений при РА на фоне НИП чаще всего играют роль атеросклеротические и воспалительные поражения и токсическое влияние многих антиревматических препаратов (ГКС и НПВП). В структуре поражений сердца более половине случаев обнаружены желудочковые нарушения ритма (65,7%), одну четверть

составили больные с кардитом (25,7%) и с пороками сердца составили лишь 7,1% больных [197,199].

У пациентов с ММ, ПА и ГП ассоциированные с НИП было изучено морфо-функциональное состояние сердца: ПЗДПЖ, ПЖ, КДРЛЖ, КДРПЖ, ТМП и ФВ.

Сопоставление средних величин показателей морфофункционального состояния сердца дал возможность обнаружить значительное увеличение всех размеров правого и левого желудочка сердца у пациентов с ММ по сравнению с таковыми у пациентов РА и ГП.

Следует отметить, что увеличение размеров сердца при ММ, прежде всего, было связано с прогрессированием плазмноклеточной инфильтрацией миокарда и возможно с миелотоксичностью самого опухолевого процесса.

Таким образом, согласно полученным при Эхо-доплеро-КГ данным, морфологические параметры сердца у пациентов с НИП, ассоциированной ММ, оказались значительно увеличенными, показатели ФВ были хуже, чем в группе пациентов с РА и ГП в связи с миелотоксичностью самого опухолевого процесса и плазмноклеточной инфильтрацией.

Исследование систолического давления в легочной артерии у пациентов с НИП, ассоциированной с ММ, РА и ГП показали, что средние показатели до начала ГКС и цитостатической терапии составили $38,77 \pm 1,13$; $36,80 \pm 1,13$; $30,80 \pm 1,13$ мм рт.ст., тогда как в группе контроля (у здоровых) этот показатель составил $25,7 \pm 2,55$ мм рт.ст.

У пациентов с ММ, ПА и ГП ассоциированные с НИП было изучено морфо-функциональное состояние сердца: ПЗДПЖ, ПЖ, КДРЛЖ, КДРПЖ, ТМП и ФВ.

Следует отметить, что увеличение размеров сердца при ММ, прежде всего, было связано с прогрессированием плазмноклеточной инфильтрацией миокарда и возможно с миелотоксичностью самого опухолевого процесса.

Состояние психо-вегетативного статуса, несомненно, зависит от течения основного заболевания, развившихся осложнений и коморбидного фона.

Известно, что психо-вегетативные расстройства при гемобластозах наиболее чаще развиваются в терминальной стадии заболевания [3, 58].

Психо-вегетативные расстройства сами по себе могут спровоцировать развитие патологий ССС и наоборот, что создаёт порочный круг.

Основной причиной психовегетативных и неврологических нарушений при ММ могут быть связаны плазмноклеточной инфильтрацией и кровоизлиянием в головной мозг, прогрессирующим геморрагическим и интоксикационным синдромами [69].

С другой точки зрения, миелотоксичность самого опухолевого процесса и высокодозная токсичность химиопрепаратов и ГКС могут привести к психомоторным нарушениям.

Известно, что психо-вегетативные расстройства при гемобластозах наиболее чаще развиваются в терминальной стадии заболевания [3, 58].

Психовегетативные расстройства сами по себе могут спровоцировать развитие патологий ССС и наоборот, что создаёт порочный круг.

Основной причиной психовегетативных и неврологических нарушений при ММ могут быть связаны плазмноклеточной инфильтрацией и кровоизлиянием в головной мозг, прогрессирующим геморрагическим и интоксикационным синдромами [69].

С другой точки зрения, миелотоксичность самого опухолевого процесса и высокодозная токсичность химиопрепаратов и ГКС могут привести к психомоторным нарушениям.

Многочисленные исследования показали, что при НИП, ассоциированный с РА психовегетативные расстройства связаны, прежде всего, с токсическим влиянием цитостатиков, ГКС и с психотравмирующих факторов [77].

Результаты исследований показали, что психоэмоциональные нарушения были более выражены у пациентов с ММ по отношению пациентов с РА и ГП в виде: эмоциональности (90,2%, 47,3%; 25,0%), раздражительности (85,3%, 50,0%, 25,0%), агрессивности (92,6%; 26,3%; 25,0%), страх от одиночество (97,5%; 36,8%; 37,5%) и смерти (100,0%; 15,7%; 25,0%).

Психоэмоциональные нарушения у пациентов ММ отличались более значительной выраженностью по сравнению с группой пациентов с РА и ГП.

Изучение психовегетативного статуса показало, что психовегетативные расстройства были более выражены у пациентов с ММ по отношению больных с РА и ГП в виде: кардиальгии (97,4%; 58,8%; 12,5%), тревожно-депрессивного синдрома (80,4%; 10,5%; 0,0%), головокружения (70,7%; 47,3%; 12,5%), бессонницы (65,8%; 26,3%; 25,0), гипертонического синдрома (61,0%; 47,3%; 50,0%), снижение памяти (46,3%; 26,3%; 25,0%), диспепсического синдрома (41,4%; 5,2%; 12,5%), суицидальных действий (27,0%; 10,5%; 0,0%), нарушения логического мышления (22,0%; 36,8%; 12,5%), брадикардии (2,4%; 26,3%; 0,0%).

Развитие легочного сердца в основном было связано с легочной гипертензией и эхокардиографически характеризовалось гипертрофией и увеличением размеров правых отделов сердца.

Формирование лёгочного сердца наиболее было характерно для пациентов ГП, тогда как увеличение размеров сердца и относительной тупости сердца чаще встречалось при ММ с развитием инфекционно-аллергического миокардита и кардиомиопатии.

Развитие легочного сердца в основном было связано с легочной гипертензией и эхокардиографически характеризовалось гипертрофией и увеличением размеров правых отделов сердца.

Среди обследованных 8 пациентов с ГП у 3-х обнаружен ХЛС в компенсированной стадии, у 5 пациентов ХЛС – декомпенсированная стадия.

Следует отметить, что степень лёгочной гипертензии и размеры правых отделов сердца, прежде всего зависели от особенностей течения патологии и стадии заболевания.

Таким образом, у пациентов ассоциированная ММ НИП психовегетативные нарушения отличались более значительной выраженностью по сравнению пациентов с РА и ГП.

По шкале депрессии Бэка у пациентов с ММ по отношению РА и ГП была достоверно выше ($35,7 \pm 0,37$ и $24,5 \pm 1,30$; $21,3 \pm 0,77$).

Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с НИП, ассоциированная ММ в терминальной стадии заболевания зависит от коморбидного и мультиморбидного фона пациентов: по мере увеличения коморбидных патологий достоверно снижалась КЖ пациентов и относительное и абсолютное содержание СДЗ и СД4 – лимфоцитов, также уровня IgA, IgG и IgM более значительно по отношению пациентов с НИП, ассоциированная с РА и ГП.

Таким образом, у пациентов ассоциированная ММ НИП психовегетативные нарушения отличались более значительной выраженностью по сравнению пациентов с РА и ГП.

В отечественной и зарубежной литературе описываются, что у больных с НИП продолжительность жизни и выживаемость зависит от качества жизни. Прогрессирующая одышка, приступы удушья, выраженность интоксикационного синдрома, недомогание является наиболее частыми клиническими симптомами НИП, что, несомненно, влияет на качество жизни пациента [118, 119, 123].

Проведенное исследование среди 110 пациентов с НИП показало высокую корреляционную связь между качеством жизни и задействованностью к трудовой деятельности ($P = 0,03$), с полом ($P = 0,09$), с возрастом ($P = 0,005$), уровнем образования ($P = 0,003$), семейным ($P = 0,004$) и экономическим состоянием ($P = 0,005$) [113].

В других 3-х исследованиях проведено сравнительный анализ между психологическим состоянием и качества жизни больных с НИП.

Среди больных с НИП были установлены психофизические проблемы (37%; $p < 0,001$); депрессивный и интоксикационный синдромы (47% и 35,0%; $p < 0,001$); экономические проблемы (77,0%; $p < 0,001$) и ролевые проблемы (одышка, приступы удушья, сердцебиение, слабость) (57,0%; $p = 0,024$; $p < 0,001$) [108].

Среди наших пациентов показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с НИП, ассоциированная ММ в терминальной стадии заболевания были низкие по сравнению с пациентами НИП, ассоциированная с РА и ГП.

Снижение показателей КЖ пациентов с НИП, ассоциированная с ММ было связано с прогрессированием интоксикационного синдрома, миелотоксичностью опухолевого процесса, анемического, гиперпластического и диспепсического синдрома, развитием септических состояний, что, несомненно, усугубляет течение заболевания и влияет на ЖЭ, ФФ, РФФ, ПЗ и СФ пациентов.

Таким образом, показатели КЖ у пациентов с НИП, ассоциированная ММ были самыми низкими по отношению пациентов с НИП, ассоциированная РА и ГП, что требует реабилитационных мероприятий.

Выводы

1. Установлена, что НИП наиболее чаще встречалась у пациентов с ММ (47,2%) и РА (37,0%), тогда как при ГП составили всего лишь в 15,7% случаев. Течение НИП зависело от этиологической структуры заболевания: при ассоциации с ММ отличалась выраженным интоксикационным, болевым, геморрагическим, анемическим и гиперпластическим синдромами по сравнению с НИП, ассоциированная с РА и ГП [10-А, 11-А, 12-А].
2. Кардиореспираторные осложнения у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ проявлялись в виде: кардиалгии, миокардита, перикардита, легочно-сердечной недостаточности; митрального порока сердца и аритмий при РА, чаще формированием лёгочного сердца у пациентов с ГП. Психовегетативные расстройства у всех групп оказались разной степенью выраженности, сопровождающиеся тревожно-депрессивным синдромом, эмоциональной лабильностью и раздражительностью [3-А, 8-А, 9-А].
3. По мере увеличения коморбидных и мультиморбидных патологий у больных с НИП, сочетанная ММ, РА и ГП показатели клеточного и гуморального иммунитета, КЖ пациентов достоверно снижались. Рентгенологическая картина при НИП, ассоциированная ММ отличалась появлением мелких и крупных очаговых инфильтратов, увеличением медиастинальных лимфатических узлов, формированием массивных плевритов и сливающихся очагов, тогда как при РА и ГП обнаружено одновременное присутствие симптома «матового стекла» и фиброза в паренхиме легких [1-А, 2-А, 4-А, 6-А, 7-А].
4. Оценена диагностическая и прогностическая значимость эходоплерографического исследования у пациентов НИП, ассоциированная с ММ и РА, осложненная миокардитом и сердечной недостаточностью в виде: нарушения внутрисердечной гемодинамики,

увеличение размеров и объёмов камер сердца, снижении ФВ и ударного объёма желудочков [5-А, 6-А, 9-А].

5. Разработанный алгоритм ранней диагностики НИП, ассоциированная патологиями может снизить частоту кардиореспираторных и психовегетативных нарушений [5-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для раннего выявления НИП при гемабластозах, коллагенозах и пневмонитах необходимо комплексное обследование пациентов с обязательным включением КТВР и применение мультидисциплинарного подхода к диагностике.
2. Своевременная диагностика кардиоваскулярных и психовегетативных расстройств с внедрением ЭходопплероКГ и психологических тестов позволяет снизить частоту их осложнений и развитие полиорганной недостаточности.
3. Для прогнозирования кардиоваскулярных и психовегетативных осложнений у пациентов с НИП, ассоциированная с ММ, РА и ГП необходимо принимать во внимание нарушения ритма и морфо-функциональное состояние сердца.

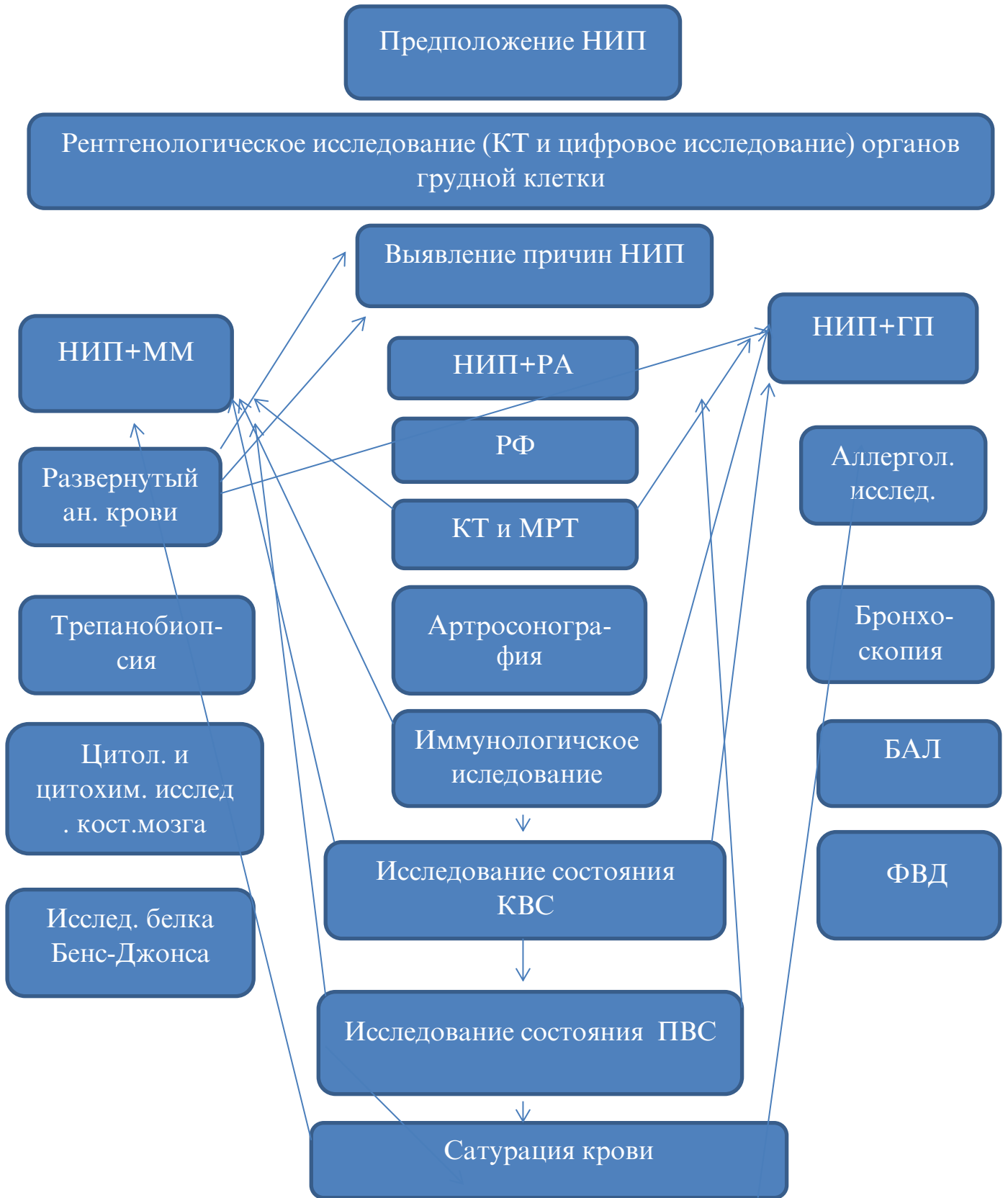


Рисунок 12. –Алгоритм ранней диагностики НИП, ассоциированный ММ, РА и ГП

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния [Текст] // Практическая пульмонология. – 2016. – 2. - 37-46.
2. Авдеев С.Н. Неспецифическая интерстициальная пневмония [Текст]/ С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева // Практическая пульмонология. – 2007. – С. 37-43.
3. Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. – 2018. - 28(4). - 469–482.
4. Аралов, Н. Особенности течения неспецифической интерстициальной пневмонии [Текст] / Н. Аралов, Н. Махматмурадова, П. Закирьяева // Журнал вестник врача. - 2022. - 1(1). - 12–14.
5. Бестаев Д.В. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите /Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева, А.В Волков // Клиницист. – 2015. - 9(1). -30-36.
6. Бестаев Д.В. Поражение легких при ревматоидном артрите [Текст]/ Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. -52(4). - 451-457.
7. Бобоходжаев О.И. Видовая идентификация туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий в Республике Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Ф.Р. Шарипов, А.С. Раджабзода / Вестник Академии наук Молдовы. – 2019. - 3(63). - 100-103.
8. Болотова, Е.В. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе [Текст] / Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко, В.А. Порханов // Пульмонология. - 2015. - № 1. - С. 41-44.
9. Визель А.А. Эпидемиология саркаидоза в Российской Федерации [Текст] / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2017. –т.10. -5. С. 66-73.

10. Визель А.А. Идиопатический легочной фиброз: состояние проблемы [Текст] / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – 10(1). – 14.-21.
11. Владимирова Е.Б. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение) [Текст] /Е.Б. Владимирова, Е.И. Шмелев, И.Э. Степанян // Пульмонология. – 2018. -28(4). - С. 490-495.
12. Влияние бронхолегочной патологии на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой [Текст] / Е. С. Михайлов, Ю. С. Осипов, Г. Н. Салогуб [и др.]. // Вестник гематологии. - 2019. - Т. 15, № 1. - С. 16-21.
13. Войцеховский, В. В. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы [Текст] / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А.А. Григоренко. – Благовещенск: ОАО «ПКИ Зея». - 2010. – 260 с.
14. Воробьев О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике [Текст] / О.В. Воробьева, В.В. Русая // Лечащий врач. – 2017. – (5). – 12-16.
15. Галстян, Г. М. Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике [Текст] / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, В. М. Городецкий // Программное лечение заболеваний системы крови. Руководство под ред. В. Г. Савченко - М.: ГНЦ РАМН. - 2012. - Т.2. – С. 1011-1031.
16. Григоренко А.А. Патология легких при множественной миеломе [Текст] / А.А. Григоренко, Т. В. Заболотских, В.В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. - 2019. - 2 (26). - С. 23-29.
17. Гудкова А.Я. Не VAL30MET-транстире-тиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение [Текст] / А.Я. Гудкова, А.А. Полякова, А.В. Амелин // Российский кардиологический журнал. – 2018. - 2(154). -121-128.
18. Дагбашян, С. С. Легочные осложнения при гемобластозах [Текст] / С. С. Дагбашян, Р. Х. Кочарян, П. А. Казарян // Новое в гематологии и трансфузиологии. – 2006. – Вып. 5. – С. 159–164.

19. Данилина А.М. Диагностика остеодеструкций у больных множественной миеломой методом низкодозной компьютерной томографии всего скелета [Текст] / А.М. Данилина, Л.П. Менделеева, И.Э. Костина // Гематология и трансфузиология, - № 81(1). – 2016. – 61. – С.109.
20. Стресс-индуцированные расстройства [Текст] / Р.П. Есин, О.Р. Есин, А.Р.Хакимова /Журнал неврологии и психиатрии. – 2020. – (5). – С.131-137.
21. Ибадова О.А. Потенциальные факторы риска в развитии и прогрессировании неспецифической пневмонии [Текст] / О. Ибадова, Н. Махматмурадова, З. Курбанова // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. -1(1). - 72–76.
22. Ибадова О.А. Диагностические трудности и различия в терминологии идиопатической фиброзирующей болезни легких [Текст] / О.А. Ибадова, Н.Р. Аралов // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». - №2(56) – 2020. – Иваново. - С. 63-68.
23. Ибадова О.А.Роль сурфактантного белка D (SPD) в иммунном ответе при неспецифической интерстициальной пневмонии [Текст] / О.А.Ибадова , Н.Р. Аралов, З.П. Курбанова // Научнометодический журнал «Достижения науки и образования». - 2020. - №4(58). – Иваново, - С. 45-50.
24. Илькович М.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция [Текст] / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова // Кардиология. Терапия. – 2018. – №4 (148). – С. 14-17.
25. Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит [Текст]. В книге: Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М. М.: ГЕОТАР-Медиа. - 2016. - Гл.3.2.. -114-140.
26. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких [Текст] / М.М. Илькович // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. – 480 с.
27. Интерстициальные и орфанные заболевания легких [Текст]. Под ред. Ильковича М.М. М.: Гэотар-Медиа. - 2016. - 560 с.

28. Кардиоваскулярная терапия и профилактика [Текст]. - 2019. - № 18 (1). - С. 566.
29. Клясова Е.О. Грибанова //Онкогематология. – 2018. - 13(3). - 63-75.
30. Казымова Д.В. Оптимизация диагностики интерстициальных болезней легких у детей [Текст] / Д.В. Казымова, Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований: сб. материалов XV Междунар. науч.-практ. конф. / под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство ЦНПС. - 2015. – С. 69-70.
31. Кардангушева А.М. Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске [Текст] / А.М. Кардангушева, Х.А. Сабанчиева // Пульмонология. – 2018. -28(5). - С. 622-625.
32. Каретникова В.М. Клинический случай идиопатической интерстициальной пневмонии: экспертные подходы [Текст] / В.М. Каретникова, И.Л. Петрунько //Acta Biomedica Scientifica. – 2019. - 4(2). - 29-32.
33. Кизименко Н.Н. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов легких с использованием специального метода КТ-сканирования [Текст] / Н.Н. Кизименко, Е.А. Литвиненко, В.Н. Пигарев // Медицинская визуализация. - 2013. - №3. – С. 93-100.
34. Кизименко Н.Н. Повышение дифференциально-диагностических возможностей компьютерной томографии при диссеминированных процессах легких [Текст] / Н.Н. Кизименко, Е.А. Литвиненко, В.Н. Пигарев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 3 (132).
35. Корепин С. А. Редкое наблюдение интерстициальной пневмонии у девочки 7 лет на фоне ювенильного ревматоидного артрита [Текст] / С.А. Корепин, Н. Н. Каландарова // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2021. – С.675

36. Котова О.В. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения [Текст] / О.В. Котова, Е.С. Акарочкова, А.А. Беляев // Медицинский совет - 2018.- №21. - С. 50–55.
37. Левин, О. С. От вегетативных кризов к паническим атакам и обратно [Текст] / О. С. Левин // Ж. «Современная терапия в психиатрии и неврологии». – М. – 2018.
38. Леонова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при интерстициальных заболеваниях легких [Текст] / Е.И. Леонова // Практическая пульмонология. – 2017. –№3. – С. 66-72.
39. Макарьянц Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита [Текст] / Н.Н. Макарьянц // Врач. - 2013. - № 2. - С.7-12.
40. Махматмурадова Н.Н. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифической интерстициальной пневмонии [Текст] / Н.Н. Махматмурадова., Н.Р. Аралов, М.П. Сафарова // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования». - №13 (54). – 2019. - С. 117-120.
41. Махматмурадова Н. Дифференциальная диагностика неспецифической пневмонии [Текст] / Н. Махматмурадова, О. Ибадова, П. Закирьяева // Журнал кардиореспираторных исследований- 2022. - 1(2). - 50–52.
42. Мирзокаримова Н.С. Состояние психовегетативного статуса у пациентов с лейкемией [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. - 2018. – 115 с.
43. Множественная миелома с множественными плазмочитомами: особенности течения, клинические случаи [Текст] / Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. трудов / М-во здравоохранения Республики

- Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. - Минск: БГМУ. - 2020. – 10. - С. 74–81.
44. Мустафакулова Н.И. Особенности течения интерстициальных заболеваний легких в Республики Таджикистан [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдулаева, Н.С. Мустафакулова // Мат. 63-ей годичной науч.-практ.конф. с международным участием, 20 ноября. Душанбе. – 2015. - С. 236-237
45. Мустафакулова Н.И. Особенности течения экзогенного аллергического альвеолита на фоне бронхиальной астмы [Текст] / Н.И. Мустафакулова, А.И. Султанов, Д.Ю. Абдулаева // Вестник Академии наук Таджикистана. – 2018. - 3: 67-71.
46. Мустафакулова Н.И. Психовегетативное и морфофенотипическое состояние пациентов с острой лейкемией [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Т.И. Кароматова // Вестник академии медицинских наук Таджикистана». Душанбе. – 2018. - №2. - С.214-218.
47. Мустафакулова Н.И. Клинико-рентгенологические и психологические особенности интерстициальной пневмонии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Д.Ю. Абдуллаева, Т.И. Кароматова // Материалы 67 международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – Душанбе. – 2019. – С. 132-133.
48. Нашатырева М.С. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск) / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.С. Черняк // Пульмонология. - 2017. -27(6). -740-747.
49. Новикова А.А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии [Текст] / А.А. Новикова, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова // Онкогематология. – 2018. - 13(3). -63–75

50. Нестерович И.И. Клиническая и инструментальная диагностика поражения легких при ревматоидном артрите [Текст] / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, В.И. Трофимов // Междисциплинарный подход в диагностике и лечении ревматических заболеваний: материалы XV Юбилейной Северозападной научн.-практ. конф. – 2015. – С. 318.
51. Нестерович И.И. Ранняя диагностика поражений легких у больных ревматоидным артритом [Текст] / И.И. Нестерович, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2013. – С. 446-447.
52. Нестерович И.И. Комплексная клиничко-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом [Текст] / И.И. Нестерович, К.В. Нестерович, И.И. // Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. - №3(59). – С. 15-23.
53. Новикова А.А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии [Текст] / А.А. Новикова, Г.А. Ночевная, Ю.Д. Рабик // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №5(54). – С. 535-542.
54. Овчаренко С.И. Мультидисциплинарный подход к диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии (клиническое наблюдение) [Текст] / С.И. Овчаренко Е.А. Сон, В.А. Осадчая // Пульмонология. – 2019. - 29(1). -106-111.
55. Орлова Г.П. Экзогенный токсический альвеолит [Текст] // Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: ГЕОТАРМедиа. – 2019. - С. 140-162.
56. Орлова Г.П. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких [Текст] / Г.П. Орлова // Пульмонология. 2016; № 2:180-185.

57. Петров Д.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог [Текст] / Г.П. Орлова, Е.А. Суркова, С.В. Лапин // Практическая пульмонология. – 2016. – №3. - 55-60.
58. Петров Д.В. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза [Текст] / Д.В. Петров, С.Н. Авдеев, О.В. Гаус, И. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. - 99 (4). - 216–26.
59. Пневмонии у пациентов с множественной миеломой: результаты проспективного исследования клинического эффекта пневмококковой вакцинации [Текст] / И. О. Стома [и др.] // Вестник гематологии. – 2020. – № 3. – С. 11–19.
60. Подмогильная К.В. Современное представление о рисках интерстициальных профессиональных заболеваний легких [Текст] / К.В. Подмогильная, В.В. Федякина, Ю.Ю. Горблянский / Медицина труда и промышленная экология. – 2018 - (7). - 45-50.
61. Полина Ю. В. Психовегетативный синдром, как наиболее частый вариант синдрома вегетативной дистонии [Текст] / Ю. В. Полина, Е. П. Белова, В. В. Дмитриева. // Новые задачи современной медицины : материалы III Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург. - 2014. - 143-149.
62. Пономарева Е.Ю. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких [Текст] / Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров, С.В. Ландфанг // Клиническая медицина. - 2013. - Т. 91(7). - 61-64.
63. Сивокозов И. В. Бронхологические методы диагностики саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита с учетом микотической колонизации респираторного тракта: автореф. дис. ... д.м.н. // И.В. Сивокозов. 14.01.04. - Москва. – 2017. - 35с.

64. Саидов Ё. У. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: дис. ... доктора мед наук: 14.01.04 / Ё. У. Саидов. – Душанбе – 2010. - 260с.
65. Семенова, Е.В. Эмоциональные и вегетативные расстройства у подростков с головной болью [Текст] / Е.Ю. Кравцова, Е.В. Семенова // Урал. мед. журнал. – 2015. – № 2. – С. 29–33.
66. Семенова, Е.В. Эмоциональные и поструральные расстройства у подростков с цервикогенной головной болью [Электронный ресурс] / Е.В. Семенова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.
67. Семенова, Е.В. Постуральные нарушения у подростков, страдающих головной болью [Текст] / Е.Ю. Кравцова, Е.В. Семенова, К.В. Шевченко // Мед. альманах. – 2015. – № 4. – С. 157–160
68. Семенова, Е.В. Вегетативные расстройства у подростков с различными головными болями [Текст] / Е.В. Семенова // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 23–29
69. Тарасова Н.Ю. Сравнительная характеристика психоэмоциональных нарушений при некоторых вирусных заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Тарасова Н.Ю. - М., 2002. - 195 с.
70. Терпигорев С.А. Прогностическое значение морфологического исследования биоптатов легочной ткани больных саркаидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией [Текст] /С.А. Терпигорев, Н.А. Корсакова, Ф.Н. Трофимов, К.В. Ночевная // Сборник трудов конгресса. XIII Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии: материалы конференции. СПб. – 2013. – С.76-77.
71. Трофимов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Н.А. Амосова, Т.Д. Власов // XV Юбилейная Северо-западная научнопрактическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2015». Сборник тезисов /СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2015. – С.118-119.

72. Усенова О.П. Первичный иммунодефицит: общая варибельная иммунная недостаточность [Текст] / О.П. Усенова, Д.М. Габдуллина. М.А. Моренко // Клиническая медицина Казахстана. – 2016. - 1 (39). - 16–19
73. Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [Текст] / Ю. В. Румянцева, В. Н. Тимофеева, Е. Г. Мансурова [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - № 1. - С. 22-31.
74. Фролова Т.И. Оптимизация диагностики часто встречающихся интерстициальных заболеваний легких: автореф. канд мед. наук // Т.И. Фролова. – Ставрополь. – 2013. – 27 с.
75. Фролова Т.И. Клинико-рентгенологические и патоморфологические аспекты интерстициальных заболеваний лёгких [Текст] / Т.И. Фролова, Е.А. Терман // Пермский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С. 26.
76. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и патологическая анатомия / А.Л. Черняев М.В. Самсонова // Практическая пульмонология. – 2013. - (2). - 51–55
77. Чучалин А. Г.. Респираторная медицина. Том 3. — Издательство «Литтерра». — Издательство. - 2017. — С. 14-18. — 464 с.
78. Шаяхметова С.В. Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость [Текст] / С.В. Шаяхметова // Российский кардиологический журнал. – 2019. - (12). -131-136.
79. Шевелева Е.В. Эхокардиографическая оценка легочно-сердечной гемодинамики и кинетики диафрагмы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом различных возрастных групп [Текст] / Е.В. Шевелева, С.Е. Шевелев // Особенности соматических заболеваний у жителей блокадного Ленинграда и людей старших возрастных групп. Выпуск X (Юбилейный). - СПб, 2015. – 296.

80. Шеянов М. В. Поражения легких при ревматоидном артрите: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.04 // М.В. Шеянов; - Москва. - 2011. - 50 с.
81. Шевелева Е.В. Систолическое давление в легочной артерии у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом различных возрастных групп [Текст] / Е.В. Шевелева, С.Э. Шевелев, Э.Н. Гнедова // Особенности соматических заболеваний у жителей блокадного Ленинграда и людей старших возрастных групп : матер. науч.-практ. конф. – СПб. - 2015. – 76 с.
82. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза [Текст] / Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов, В.Я. Гергерт // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - №3. - С. 102-108.
83. Эбзеева Е.Ю. Стресс и стрес-индуцированные расстройства [Текст] / Е.Ю. Эбзеева, О.А. Полякова // Медицинский совет. – 2022. – 16(2). – 127-133.
84. Юрова Е. В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией [Текст] / Е. В. Юрова, С. В. Сёмочкин // Гематология и трансфузиология. - 2017. - № 62 (3). - С. 140-146.
85. Abebaw Mengistu Yohannes. Depression and anxiety in patients with interstitial lung disease / <https://doi.org/10.1080/17476348>. – 2020. - .1776118
86. Adegunsoye A. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features [Text] / A. Adegunsoye, J.M. Oldham, C.Demchuk // Respir Med. - 2016. – 114. - 53–60.
87. Akthar S. Cytokine-Mediated Dysregulation of Signaling Pathways in the Pathogenesis of Multiple Myeloma [Text] / S. Akthar; , A. Tayyiba; A.Faiyaz // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – 21. - 5002.
88. Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 188, № 6. –P. 733–748.
89. Ageev F.T. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cardiomyopathy (hypertrophic) / Ageev FT, Gabrusenko SA, Postnov AYU, // Kardiologicheskii Vestnik. - 2016. – 1. - 3-22.

90. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents [Text] / H. Iriuchishima, T. Saitoh, H. Handa [et al.] // *Eur J Haematol.* - 2015. - Vol. 94 (2). - P. 145-51.
91. Akhlesh Rajpoot . Psychological morbidity in interstitial lung disease: a study from India [Text] // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2020. – 2. 90(4).
92. Amy Olson. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey [Text] / Amy Olson, Nadine Hartmann, Padmaja Patnaik // *Advances in Therapy.* – 2021. -volume 38. – P. 854–867.
93. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients [Text] / M. Engelhardt, AS. Domm, S. M. Dold [et al.] // *Haematologica.* - 2017. - Vol. 102 (5). - P. 910-921.
94. Azadeh N. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases [Text] // Journal List. – 2017. - 152(4). - 842–852.
95. Aycicek O. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey – RBILD [Text] / O. Aycicek, E.Cetinkaya, F. Ucsular / *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung.* – 2022. - 39(1). - 2022006.
96. Boglárka Lilla Szentes. Quality of life assessment in interstitial lung diseases:a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L [Text] / Boglárka Lilla Szentes, Michael Kreuter, Thomas Bahmer // Respir Res. – 2018. – 19. - 101.
97. Boyarchuk O. Arthritis in primary immunodeficiencies [Text] / O. Boyarchuk, L. Volyanska , T. Kovalchuk // *PAIN, JOINTS, SPINE.* – 2021. -7(1). - 15–20.
98. Brownelln R. The use of propept probalite increases the value of high resolution CT in diagnosis usial interstitial pneumonia [Text] / R. Brownelln // *Thorax.* - 2017. - 72(5). - 424-429.
99. Brown K.K. The natural history of progressive fibrosing internerstitial lung diseases [Text] // K.K. Brown, F.J. Martinez, SL.F. Walsh // *Eur. Respir. J.* – 2020. – 55.

100. By Joyce Lee. Nonspecific Interstitial Pneumonia [Text] // Last full review/revision Content last modified. - 2021.
101. Brown K.K. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases [Text] / K.K. Brown, F.J. Martinez, S.F Walsh // Eur. Respir. J . – 2020. – 55.
102. Cao. H. The Shh/Gli signaling cascade regulates myofibroblastic activation of lung-resident mesenchymal stem cells via the modulation of Wnt10a expression during pulmonary fibrogenesis [Text] / H.Cao, X. Chen, J. Hou // Lab. Investig. – 2020. – 100. - 363–377.
103. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) [Text] / S. Bringhen, A. Milan, C. Ferri [et al.] // Haematologica. -2018. - Vol. 103 (9). - P. 1422-1432.
104. Chanda, D. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [Text] / Chanda, D.; Otoupalova, E.; Smith, S.R // Mol. Asp. Med. – 2019. - 65. - 56–69.
105. Chris Plummer. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma / Chris Plummer, Christoph Driessen, Zsolt Szabo // Blood Cancer J. – 2019. - 9(3). - 26.
106. Clinical characteristics of patients with relapse multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, E. Terpos, R. Niesvizky, A. Palumbo // Cancer Treat Rev. - 2015. -Vol. 41 (10). - P. 827-35.
107. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma [Text] / D.C. Cole, WH. Frishman Cardiol Rev. – 2018. - 26(3). -122-9.
108. Collins B. Nonspecific Interstitial Pneumonia in a Patient with HIV. SN Compr [Text] / Collins B., Mulhall, P. & Travaline, J.M. // Clin. Med. – 2019. – 1. - 203–204.
109. Cormick M. Cocaine-induced fatal acute eosinophilic pneumonia: A case report //WMJ. – 2007. - 106, 92–95.

110. Coronary spastic angina in a multiple myeloma patient treated with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone / T. Yasui, W. Shioyama, M. Oboshi // *J Cardiol Cases*. - 2020. - Vol. 24, № 21 (5). - P. 197-199.
111. Corre J. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? [Text] / J. Corre, N. Munshi, H. Avet-Loiseau // *Blood*. - 2015. - Vol. 125 (12). -P. 1870-1876.
112. Costabel U. Hypersensitivity pneumonitis [Text] / U. Costabel, Y. Miyazaki, A.Pardo, // *Nat Rev Dis Primers*. – 2020. – 6. - 65.
113. Cottin V. Results of phase 2 study of GLPG1205 for idiopathic pulmonary fibrosis (PINTA) [Text] / V. Cottin // *Eur. Respir J*. – 2021. – 58. – Suppl. – 65.
114. Cottin V. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns / V. Cottin, L. Wollin, A. Fischer // *Eur Respir Rev*. – 2019. – Vol. 28, No. 151: 180100. – P. 1-9.
115. Cottin V. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases [Text] / Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL // *Eur Respir Rev*. – 2018. - 31. - .27(150).
116. Davidsen J.R. Economic Burden and Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease -in 8 European Countries: The BUILD up Delphi Consensus Study [Text] / J.R. Davidsen, J. Miedema, W. Wuyts // *Advances in Therapy*. – 2021. – 38. -521–540.
117. De la Rubia J. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past? [Text] / de la Rubia J., Cejalvo M. J., Ribas P. // *Leukemia & lymphoma*. - 2016. - T. 57. - №. 2. - C. 258-268.

118. Detlef Kirsten. A New Tool to Assess Quality of Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis or Non-specific Interstitial Pneumonia [Text] // *Pneumologie*. – 2022. - 76(1). - 25–34.
119. Elisabeth Bendstrup. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians [Text] / Elisabeth Bendstrup, Janne Møller, Sissel Kronborg-White // *J Clin Med*. 2019 Dec; 8(12): 2038.
120. Foster H. Juvenile idiopathic arthritis: improved outcome requires improved access to care [Text] / H. Foster, T.Rapley, C. May // *Rheumatology (Oxford)* – 2010. -49(3):401–403
121. Glaspole I.N. Determinants and outcomes of prolonged anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / I.N. Glaspole, A.L. Watson, H. Allan et al. // *Eur Respir J*. – 2017. - 50(2)Ю – P. 1700-1707.
122. Greenberger PA. Hypersensitivity pneumonitis: A fibrosing alveolitis produced by inhalation of diverse antigens [Text] / P.A. Greenberger / *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. -137-143.
123. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study [Text] / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu [et al.] // *BCM Cancer*. - 2016. - Vol. 16. - P. 912.
124. Hyldgaard C. Increased mortality among patients with rheumatoid arthritis and COPD: A population-based study [Text] / C. Hyldgaard, E. Bendstrup, A.B. Pedersen // *Respir. Med*. – 2018. – 140. -101–107.
125. Hochhegger B. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and mimics [Text] / B. Hochhegger // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2019. – 74. – 225.
126. Hopkins R.B. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada [Text] / R.B Hopkins, N. Burke, C. Fell et al. // *Eur Respir J*. – 2016. - 26.
127. Hochhegger B. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics [Text] / Hochhegger B, Marchiori E, Zanon M // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2019. - 04. – 74. - 225.

128. Hutchison C. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (RULITE): a Phase 2 randomised controlled trial [Text] / C. Hutchison // *Lancet Haematol.* – 2019. – 6(4). – 217. – 228.
129. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study [Text] / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu [et al.] // *BCM Cancer.* - 2016. - Vol. 16. - P. 912.
130. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma [Text] / CHong, J. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective / J. Hong, J. H. Lee // *Korean J Intern Med.* - 2016. - Vol. 31 (5). - P. 820-34.
131. Jacob J. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease [Text] / Jacob J., Hirani N., Van Moorsel C.H. // *Eur. Respir. J.* – 2019 – 53. - 10. - 1183
132. Jain A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis [Text] / A. Jain // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – 995. -131-149.
133. Jafari Nezhad, A. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis [Text] // *PLoS ONE.* – 2018. – 13. - 202360.
134. Jongmin Lee. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia [Text] / Lee Jongmin , M.D. Yong Hyun Kim, M.D. Ji Young Kang // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* – 2019. - 82(4) - 277–284.
135. Ito Y. Interstitial pneumonitis associated with dasatinib: two case reports and literature review [Text] / Y. Ito // *Respir Investig.* - 2019. – 57. - 506–509.
136. Kang J. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes [Text] / J. Kang, Y.J. Kim, J. Choe, E.J. Chae // *Respir Med.* – 2021. - 22. -152.
137. Kato, E. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [Text] // *ERJ Open Res.* – 2018. - 4. - 00111–02016.

138. Kazachkov. M. Respiratory Care in Familial Dysautonomia: Systematic Review and Expert Consensus Recommendations [Text] / M. Kazachkov, J. Alberto, P. Lucy // Respir Med. – 2018. – 141. - 37–46.
139. Kenney P. Pulmonary Involvement in Acute Rheumatic Fever: A Case Report and Literature Review [Text] / Kenney P., S. McMullin, Abdul-Aziz R. // Journal List Cureus v.12(3); 2020
140. Kevin R. Causes, clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia [Text] / R. Kevin, M.D. Flaherty // This topic last updated. -2021. – 15.
141. Kolb M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases [Text] / M. Kolb // Respir Res. – 2019. – 20. - 57.
142. Kumar A.S. Current concepts in pathogenesis diagnosis, and management of smoking-related interstitial lung diseases [Text] / Kumar A., S., V. R. Cherian, E.S. Vassallo // Chest. - 2018. – 154. pp. 394-408.
143. Larsen B.T. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues [Text] / B.T. Larsen // Arch Pathol Lab Med. – 2017. – 141. - 901–15.
144. Lei Liu. Predictors of progression in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A single-center retrospective study from China / Lei Liu // Chunxiao Fang,Bo Sun,Ruyi Bao, Hongfeng Zhang. – 2022. - <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14351>
145. Leclerc V. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study [Text] / V. Leclerc, L. Karlin , C. Herledan // J Cancer Res Clin Oncol. – 2022. - 148(4). - 975-984.
146. Li Q. Coagulation indexes and their prognostic significance in patients with multiple myeloma [Text] / F. Li, Q, Zhang, K. Wei // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi // - 2021. - 29(3). - 791–796.
147. Lynch DA. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper [Text] // Lancet Respir Med. – 2018. – 6. - (2). – 138- 153.

148. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma [Text] / C. Plummer, C. Driessen, Z. Szabo, M. V. Mateos // Blood Cancer Journal. - 2019. -Vol. 9 (3). - P. 9-26. - P. 1041.
149. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies [Text] / B.J. Maron, E.J. Rowin, S.A. Casey et al. // J Am Coll Cardiol. -2015. - 65(18). - 1915-28.
150. Maron M.S. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy [Text] / M.S Maron, E.J.Rowin // J Am Coll Cardiol. – 2016. - 67(12). - 1399-409.
151. Marsico A. A more effective alternative to the 6-minute walk test for the assessment of functional capacity in patients with pulmonary hypertension [Text] / Marsico A, Dal Corso S, Farah de Carvalho E. // Eur J Phys Rehabil Med. – 2021. - 10. - 23736
152. Matta A. An unusual presentation of nonspecific interstitial pneumonia AN [Text] / A. Matta // Chest. - 158(4). – 109. - 2020.
153. Maynart Sukharomana. Nonspecific interstitial pneumonia in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis responded to tocilizumab treatment [Text] / Maynart Sukharomana // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. - 2022. – P. 40. - 173-177.
154. Matta A. An unusual presentationa of nonspecific interstitial pneumonia [Text] / Matta, A.; Minimo, C.; Benzaquen, S.; Gupta, E.. // Chest. – 202-. - 158(4). - 1092
155. Mathur P. Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly [Text] / P. Mathur, S. Thanendrarajan, H. Paydak // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2017. - 15(12). - 933-43
156. Mene P. Acute kidney injury in monoclonal gammopathy [Text] / P. Mene // J. Clin. Med. – 2021. – 10(17). -3871.

157. Mira-Avendano I. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases [Text] / I. Mira-Avendano // Mayo Clin. Proc. – 2019. – 94. - 309–25.
158. Mohammadi M. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. BMC [Text] / M. Mohammadi, Y. Cao, I. Glimelius // Cancer. – 2015. -15. -850.
159. Musaeva N.B. Coagulation hemostasis disorders in rheumatoid arthritis [Text] / N.B. Musaeva // Azian jour. of pharmacological and biological researhi. - 2023, - 12. - No. 1.
160. Musellim B. Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey [Text] / Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, et al. // Clin Respir J. – 2014. – 8. -55–62.
161. Nayfeh Ali S. Nonspecific Interstitial Pneumoniti [Text] // Last Update. August. - 2022. - 20. P. 333-337.
162. Nasser M. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study) [Text] / Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. // Eur Respir J. – 2021. – 57.
163. Nieto M.A. Mortality rate in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: the role of radiographic patterns [Text] / M.A. Nieto, M.J. Rodriguez-Nieto, O. Sanchez-Pernaute // BMC Pulm Med . – 2021. – 21. – 205.
164. Nuria Albacar. Smoking and Interstitial Lung Damage/Effects: A Plausible Association? [Text] / A. Nuria, F. Rosa , S. Jacobo // BMC. Pulm. Med. – 2020. V. 56. - Issue 7. - P. 422-423.
165. Nurmi H.M. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [Text] / H.M. Nurmi, H.-P. Kettunen, S.K. Suoranta // Respir. Med. - 2018 – 134. - 4–30.

166. Panagiotou Marios. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease [Text] / Panagiotou Marios , Alistair C. Church, Martin K. Johnson // European Respiratory Review. - 2017. - 26. – 160053.
167. Plummer C. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. Blood Cancer J. – 2019. - 9(3):26.
168. Qiu L. A novel prognosis signatur based on live-immune-related genes for idiopatic pulmonary fibrosis [Text] / L. Qiu, G.G. Gong //Eur. Respir J. – 2021. – 58.
169. Raghu G. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults / G.Raghu, M. Remy-Jardin, C.J. Ryerson [Text] // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – 202. - 36–69.
170. Raghu G. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / G. Raghu, M. RemyJardin, J.L. Myers, et al. //Am J Respir Crit Care Med. – 2018. - 198(5). - 44–68.
171. Rasha M. Diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [Text] // Egyptian Rheumatology and Rehabilitation. - 2019.- V. 46. - P. 148–153.
172. Rea I. Organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis with progression to usual interstitial pneumonia [Text] // An International Journal of Medicine. - 2019. – Vol.112, Issue 1. – P. 37–38.
173. Robert W. Severy pulmomary pypertension in idiopatic nonspecific interstitial pneumonia / W.Robert // Pulm. Circ. – 2012. - 2(1). – P.101-102.
174. Samarelli, A.V. Fibrotic Idiopathic Interstitial Lung Disease: The Molecular and Cellular Key Players [Text] / A.V. Samarelli, R. Tonelli, A. Marchioni // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – 22. - 8952.
175. Sambataro G. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and sug- gestions for further advances [Text] / G. Sambataro, D. Sambataro, S.E. Torrisi // Eur Respir Rev. – 2018.
176. Sambataro G. Interstitial Lung Disease in patients with Polimialgia Rheumatics: A case series [Text] // Respir. Med. Case Rep. – 2019. – 26. – 126. – 130.

177. Sathick I.J. Myeloma light chain cast nephropathy, a review [Text] / I.J. Sathick // J. Nephrol. - 2019. – 22(2). – 189-130.
178. Saurabh Gupta. Cardiovascular complications in patients with interstitial lung disease and their correlation with 6-minute walk test and spirometry: A single-center study [Text] / S. Gupta, P. Padhan, S. Subhankar // J Family Med Prim Care. 2021 Sep; 10(9): 3330–3335.
179. Severnyy AA. The dynamics of the manifestations of psychovegetative disorders in children and adolescents [Text] // J. Nevrologii and Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakovs. – 2019. – 119. – 13-19.
180. Skeoch S. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review [Text] / Skeoch S. // J Clin Med. – 2018. – 7. - 356.
181. Shaney L. Barratt Specialist palliative care, psychology, interstitial lung disease (ILD) multidisciplinary team meeting: a novel model to address palliative care needs [Text] / L. Shaney // BMJ Open Respir Res. – 2018. - 5(1).
182. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, Kazemier KM, Roothaan SM, Peeters T, et al. Short Telomere Length in IPF Lung Associates With Fibrotic Lesions and Predicts Survival [Text] / Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM et al. // PloS One. – 2017. - 12:e0189467.
183. Suha Kadura. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management [Text] / Suha Kadura, Ganesh Raghu // European Respiratory Review. – 2021. - N30. – 210011.
184. Sotiris C. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders [Text] / C. Sotiris // Arrhythmia Electrophysiology Review. - 2021. - Vol.10. - No.1. - P.17.
185. Takekoshi D. Dasatinib-induced nonspecific interstitial pneumonia that developed 7 years after the initiation of dasatinib [Text] / D. Takekoshi // Intern Med. – 2020. – 59. - 2297–2300.
186. Tani N. Drug-induced interstitial lung disease associated with dasatinib coinciding with active tuberculosis [Text] / N. Tani // Respirol Case // Rep. – 2020. - 8. - 00654.

187. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma [Text] / Y. Kawano, M. Moschetta, S. Manier [et al.] // *Immunological Reviews*. - 2015. - Vol. 263. - P. 160-172.
188. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population- based study [Text] / H. Gregersen, A. J. Vangsted, N. Abildgaard [et al.] // *Cancer Medicine*. - 2017. - Vol. 6 (7). - P. 1807-1816.
189. Toma Andrew. Lenalidomide-induced eosinophilic pneumonia [Text] / Andrew Toma, Aaron P. Rapoport, Allen Burke // *Respirologia*. – 2017. - Volume. - 2017July
190. Vasakova M. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment [Text] / M. Vasakova, M.Selman, F. Morell // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2019. – 200. - 301–8.
191. Volkman I.R. Natural history of systemic sclerosis related interstitial lung disease how to identify a progressive fibrosing phenotype [Text] / I.R. Volkman // *J. Sclerod. Relat. Disord*. – 2020. – 5. – 31-40.
192. Washko G.R. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities [Text] / G.R. Washko, G.M. Hunninghake, L.E. Fernandez, M., et al. // *N Engl J Med*. – 2011. - N364. - P. 897-906.
193. Won-Il Choi. Risk factors for interstitial lung disease: a 9-year Nationwide population-based study [Text] // *BMC Pulmonary Medicine*. - 2018. – V. 18. – P. 96.
194. Wu E.K. Reinterpreting Evidence of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease to Understand Etiology [Text] / Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM // *Curr Rheumatol Rev*. – 2019. - N15(4). – P.277-289.
195. Yamashita, M. Positive Macrophages in Idiopathic Interstitial Pneumonias [Text] / M.Yamashita, R. Saito, S. Yasuhira, // *J. Immunol. Res*. – 2018. - 2018.
196. Yoshimura K. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia [Text] / K. Yoshimura, M. Kono Y, Enomoto et al. // *Respir Med* – 2018. – N137. – P. 167-75.

197. Zhang Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [Text] / Y. Zhang, H. Li, N. Wu // Clin. Rheumatol - .2017 – N36. – P.817–823.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ:

1. Холова Ш.К. Прогностическое значение клинико-рентгенологических показателей костно-суставных поражений у пациентов с лейкемией [Текст] / Ш.К. Холова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева и др. // Вестник академии медицинских наук. – 2019.- №3. - 262-269.
2. Холова Ш.К. Коморбидный статус и негативно влияющие факторы на течение миеломной болезни в зависимости от сезона года в Республике Таджикистан [Текст] / Ш.К. Холова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева // Вестник академии медицинских наук. - 2019. - №4. - С. 387-395.
3. Холова Ш.К. Случай междисциплинарной дискуссии в диагностике экзогенного аллергического альвеолита [Текст] / Ш.К. Холова, О.И. Бобоходжаев, Дж.М. Хасанов // Вестник академии медицинских наук. - 2019. - №4. - С. 387-395. – С. 438-443.
4. Холова Ш.К. Прогностическая значимость клинико-гематологических и рентгенологических проявлений в диагностике прижизненных тромботических осложнений острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] / Ш.К. Холова, Н.И. Мустафакулова, М.К. Рахматов, Ф.Н. Махмадалиев // Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 373-380.
5. Холова Ш.К. Острый лимфобластный лейкоз, ассоциированный с коронавирусным интерстициальным пневмонитом [Текст] / Ш.К. Холова, М.К. Рахматов, Н.И. Мустафакулова, Ф.Н. Махмадалиев // Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 412-417.
6. Холова Ш.К. Особенности кардио-респираторных и психовегетативных нарушений у пациентов с множественной миеломой, ассоциированной неспецифической интерстициальной пневмонией, в Республике Таджикистан

[Текст] /Ш.К. Холова // Вестник академии медицинских наук. - 2022. том X, №2. - С. 333-337.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

7. Холова Ш.К. Состояние кардиоренальной и опорно-двигательной системы у пациентов с миеломной болезнью (случай из практики) / Ш.К. Холова, Н.И. Мустафакулова, С.Н. Абдуллаева // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Душанбе, том II. - 2019, – С. 129-131.
8. Холова Ш.К. Особенности течения интерстициальной пневмоцистной пневмонии [Текст] /Ш.К. Холова, Р.М. Гулзода, Д.Ю. Абдуллаева //Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – 2020.- С.25.
9. Холова Ш.К. Курение кальяна как фактор высокого развития неспецифической и специфической интерстициальной пневмонии [Текст] / Ш.К.Холова, Р.М. Гулзода, Д.Ю. Абдуллаева //Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. – 2020. – С.26.
10. Холова Ш.К. Особенности течения амёбной иинтерстициальной пневмонии [Текст] /Ш.К.Холова, Р.М. Гулзода, М.Н. Зокирова //Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки. - 2020. – С.99.
11. Холова Ш.К. Особенности течения неспецифической интерстициальной пневмонии, ассоциированная множественной миеломой [Текст] / Ш.К. Холова, Н.С. Мирзокаримова, Д.Ю. Абдулаева //Материалы международной научно-практической конференции (69-ая годичная) ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – 2021. – С. 129-131.
12. Холова Ш.К. Особенности течения неспецифической интерстициальной пневмонии [Текст] /Ш.К. Холова, Н.С. Мирзокаримова, Д.Ю. Абдулаева // Материалы международной научно-практической конференции (69-ая годичная)

ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – 2021. – С. 132-133.