

УДК 616.24-002.17-003.92-037:616.1-07
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25

А. А. ОБУХОВА^{1, 2}, А. Н. КУЛИКОВ¹, Ю. Д. РАБИК¹,
М. И. БУТОМО¹, А. В. ЗИНЧЕНКО¹, Н. В. МАРКОВ¹,
З. А. ЗАРИПОВА¹, Д. В. ДЗАДЗУА¹, Е. В. ОБУХОВА³,
А. Х. АХМИНЕЕВА⁴, Л. Н. НОВИКОВА¹

Возможности прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких на основе комплексного исследования кардиореспираторной системы

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
E-mail: Obukhova_ann@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Введение. Проблема прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ФИЗЛ) крайне актуальна для своевременного начала лечения. **Цель.** Построить прогностическую модель на основе данных комплексного исследования кардиореспираторной системы у больных ФИЗЛ. **Материал и методы.** Исследование включало группу из 40 пациентов – 18 мужчин и 22 женщины (возраст $M \pm S$ $60 \pm 9,7$ лет), с верифицированным ФИЗЛ, которые выполнили полный комплекс клинично-инструментальных исследований кардиореспираторной системы на момент включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Далее они были разделены на 2 группы: группа А (20 человек), не достигшие комбинированной точки, и группа Б (20 человек), достигшие комбинированной точки через 12 месяцев. Комбинированная точка включала: нарастание степени одышки по шкале mMRC до 4 баллов, ухудшение результатов теста с 6-минутной ходьбой ≥ 50 м, снижение ФЖЕЛ или ОЕЛ $\geq 10\%$, снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) $\geq 15\%$, трансплантация легких, наступление летального исхода вследствие болезни легких. **Результаты.** Группы А и Б не различались по полу, возрасту (группа А ($M \pm S$) $57 \pm 11,8$ лет, группа Б ($M \pm S$) $63 \pm 7,6$ лет, ($p=0,06$)), структуре нозологии ФИЗЛ, характеру проводимой терапии и частоте назначения антифибротических средств. Твердая конечная точка за 12 месяцев была достигнута у 20 из 40 пациентов (50%). Больные, достигшие комбинированной точки, характеризовались исходно более низкими объемами легких (ЖЕЛ ($M \pm S$) $2,09 \pm 0,56$ ($p=0,016$)); ФЖЕЛ ($M \pm S$) $1,99 \pm 0,55$ ($p=0,029$)), ОФВ₁ ($M \pm S$) $1,67 \pm 0,37$ ($p=0,036$)) по результатам комплексного исследования функции внешнего дыхания; более высоким индексом десатурации (ИД ($M \pm S$) $5,76 \pm 4,48$ ($p=0,022$)) и более выраженным снижением сатурации за ночь по данным компьютерной пульсоксиметрии и кардио-респираторного мониторингирования (Min SpO₂ ($M \pm S$) $81,01 \pm 6,74$ ($p<0,029$)). Была разработана прогностическая модель, куда вошли такие показатели, как: постбронхолитический МОС 75, TAPSE, VE/VCO₂ (VO₂ пик), индекс десатурации и минимальная SPO₂ % (AUC=0,949). **Заключение.** Разработанная прогностическая модель течения ФИЗЛ, построенная на данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, продемонстрировала высокую чувствительность (93,8 %) и специфичность (87,5 %).

Ключевые слова: фиброзирующие интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, кардиопульмональный тест, прогнозирующие факторы течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

Для цитирования: Обухова А. А., Куликов А. Н., Рабик Ю. Д., Бутомо М. И., Зинченко А. В., Марков Н. В., Зарипова З. А., Дзадзуа Д. В., Обухова Е. В., Ахминеева А. Х., Новикова Л. Н. Возможности прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных болезней легких на основе комплексного исследования кардиореспираторной системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25.

A. A. OBUKHOVA^{1, 2}, A. N. KULIKOV¹, Yu. D. RABIK¹,
M. I. BUTOMO¹, A. V. ZINCHENKO¹, N. V. MARKOV¹,
Z. A. ZARIPOVA¹, D. V. DZADZUA¹, E. V. OBUKHOVA³,
A. K. AKHMINEEVA⁴, L. N. NOVIKOVA¹

Possibilities for predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases based on a comprehensive study of the cardio-respiratory system

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

2, Litovskaya street, Saint Petersburg, Russia, 194100

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

1, Ostrovityanova street, Moscow, Russia, 117997

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

6, Academiva Lebedeva street, Saint Petersburg, Russia, 194044

E-mail: Obukhova_ann@mail.ru

Received 31.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Introduction. The problem of predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases (FILD) is extremely relevant for the timely initiation of the treatment. **Aim.** To build a prognostic model based on data from a comprehensive study of the cardiorespiratory system in patients with FILD. **Material and methods.** The study included a group of 40 patients: 18 men and 22 women ($M \pm S$ 60 $\pm$ 9.7 years old), with verified FILD, who completed a full range of clinical and instrumental studies of the cardiorespiratory system at the time of inclusion in the study and after 12 months of observation. Then the initial group was divided into 2 groups: group A (20 patients), which did not reach the combined point, and group B (20 patients), which reached the combined point after 12 months. The combined point consisted of several outcomes: an increase in the degree of dyspnea on the m-MRC scale to 4 points, a deterioration in the results of the 6-minute walk test ≥ 50 m, a decrease in FVC or TLC ≥ 10 %, a decrease in the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) ≥ 15 %, the lung transplantation, a death due to the lung disease. **Results.** Groups A and B did not have any differences in gender, age (A group ($M \pm S$) 57 $\pm$ 11.8 y. o.; B group ($M \pm S$) 63 $\pm$ 7.6 y. o., ($p=0.06$)), structure of the FILD nosology, the therapy and the frequency of the antifibrotic drug prescription. The hard endpoint at 12 months was achieved in 20 of 40 patients (50 %). Patients who reached the combined point were characterized by initially lower lung volumes (VC($M \pm S$) 2.09 $\pm$ 0.56 ($p=0.016$)); FVC ($M \pm S$) 1.99 $\pm$ 0.55 ($p=0.029$)), FEV1 ($M \pm S$) 1.67 $\pm$ 0.37 ($p=0.036$)), according to the results of a comprehensive study of the pulmonary function; a higher oxygen desaturation index (ODI ($M \pm S$) 5.76 $\pm$ 4.48 ($p=0.022$)) and a more pronounced decrease in nocturnal saturation according to the computer pulse oximetry and the cardiorespiratory monitoring (SpO₂ ($M \pm S$) 81.01 $\pm$ 6.74 ($p<0.029$)). We developed a prognostic model that included such indicators as: post-bronchodilator MOC $\bar{75}$, TAPSE, VE/VCO₂ (VO₂ peak), desaturation index and minimum SPO₂ % (AUC=0.949). **Conclusion.** The developed prognostic model for the course of FILD, based on the data from the comprehensive study of the cardiorespiratory system, demonstrated high sensitivity (93.8 %) and specificity (87.5 %).

Keywords: fibrosing interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, cardiopulmonary exercise testing, prognose factors of fibrosing interstitial lung diseases

For citation: Obukhova A. A., Kulikov A. N., Rabik Yu. D., Butomo M. I., Zinchenko A. V., Markov N. V., Zaripova Z. A., Dzadzua D. V., Obukhova E. V., Akhmineeva A. K., Novikova L. N. Possibilities for predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases based on a comprehensive study of the cardio-respiratory system. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(1):16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25.

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол). Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ФИЗЛ) – ИЗЛ, которые проявляются прогрессирующим пневмофиброзом. Эта группа заболеваний включает такие нозологии, как: идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), экзогенный аллергический альвеолит (фиброзирующий тип), плевропаренхиматозный фиброэластоз и другие [1, 2]. ИЛФ – наиболее распространенная, тяжелая и прогрессирующая нозологическая форма ФИЗЛ. Рас-

пространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 4–7 случаев на 100 000 населения [3–5].

Важность своевременного прогнозирования ФИЗЛ связана с особенностью течения этой группы заболеваний. Результаты исследований говорят о том, что прогноз при ИЛФ зачастую хуже, чем при многих злокачественных опухолях [6], а медиана выживаемости после постановки диагноза составляет около 2,8 лет [7–8], что очень схоже с медианой времени дожития при высоких классах хронической сердечной недостаточности (ХСН) (3,4–4,2 года) [9].

ФИЗЛ, как правило, трудно диагностировать и классифицировать, но точный диагноз имеет большое зна-

чение для своевременного начала лечения [10]. Тактика и стратегия лечения во многом зависят от тяжести прогноза и фенотипа заболевания. Так, некоторые авторы [11–16] выделяют быстро прогрессирующий фиброзирующий фенотип, стремительно ведущий к неблагоприятному исходу, который часто именуют «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких» [16]. В этом случае традиционный подход к прогнозированию, подразумевающий 5–10-летний период наблюдения, не будет соответствовать стремительным темпам развития болезни. По мнению некоторых авторов, для больных ФИЗЛ более актуальна оценка течения заболевания за 12 месяцев, как наиболее целесообразная для расчета скорости прогрессирования [7–8]. Однако в этом случае теряют актуальность традиционные твердые точки, такие как смерть от легочного заболевания или трансплантации легких. Наиболее ценным представляется анализ динамики клинико-функциональных показателей, как ранних маркеров неблагоприятного течения. Между тем у исследователей нет единого мнения о том, какой именно клинико-функциональный показатель следует выбрать как опорный. В качестве твердых «функциональных» точек при прогнозировании ФИЗЛ используют различные, в том числе комбинированные показатели, включающие: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) или общей емкости легких (ОЕЛ) $\geq 10\%$ в течение 12 месяцев; снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) $\geq 15\%$ в течение 12 месяцев; ухудшение результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) ≥ 50 м через 12 месяцев и др. [17].

В разных исследованиях описывают такие возможные факторы риска прогрессирования ФИЗЛ, как: мужской пол, пожилой возраст, более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ДСЛ) или дистанции теста шестиминутной ходьбы на момент установки диагноза, а также данные кардио-респираторного теста, рентгенологический КТ-паттерн, наличие гипоксемии, коморбидность, некоторые биомаркеры повреждения эпителия и другие [10, 12–14, 18–19]. Однако реальный вклад каждого из этих и других факторов в предиктивную модель ФИЗЛ остается предметом споров, что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Мы занялись разработкой модели прогнозирования течения ФИЗЛ путем анализа информативности не только показателей функции внешнего дыхания, но и данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, а в качестве конечной точки использовали комбинированный критерий, составленный из наиболее часто используемых показателей выраженности дыхательных расстройств.

Цель исследования – построить прогностическую модель ФИЗЛ на основе анализа результата данных комплексного исследования кардиореспираторной системы.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, включало группу из 40 пациентов с верифицированным клинико-

рентгенологически ФИЗЛ. Превалирующей нозологией в обследуемой выборке был ИЛФ – 24 пациента (61 %), экзогенный аллергический альвеолит фиброзирующего типа был выявлен у 14 пациентов (34 %), плевропаренхиматозный фиброэластоз легких – у 2 пациентов (5 %).

Критериями включения в исследование были:

– верифицированные клинико-рентгенологически ФИЗЛ;

– возраст от 20 до 75 лет;

– информированное добровольное согласие на проведение исследования.

К критериям не включения относились:

– потребность в постоянной инсуффляции кислородом;

– резко сниженная ДСЛ ($< 30\%$ должной);

– пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата;

– значимая конкурирующая патология сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем;

– острые заболевания и травмы.

Всем пациентам выполняли исходно и через 12 месяцев расширенный комплекс клинико-лабораторно-инструментального обследования, включающий: врачебный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию (ЭхоКГ); ТШХ; комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких и газов артериальной крови); компьютерную пульсоксиметрию, кардиореспираторное мониторирование (КРМ), кардиореспираторный тест (КРТ).

В качестве твердой конечной точки использовали комбинированный критерий, состоящий из следующих показателей:

– нарастание степени одышки по шкале mMRC до 4 баллов за 12 месяцев;

– ухудшение результатов ТШХ ≥ 50 м через 12 месяцев;

– снижение ФЖЕЛ или ОЕЛ $\geq 10\%$ в течение 12 месяцев;

– снижение ДСЛ $\geq 15\%$ в течение 12 месяцев;

– трансплантация легких;

– наступление летального исхода вследствие болезни легких.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях выполняли с помощью ЭКГ-системы: КФС-01.001 «Кардиометр-МТ» (АО «Микард Лана», Россия).

Эхокардиографию выполняли на приборах экспертного класса – Vivid 7 Dimension (*General Electric*, США). Применялся стандартный протокол последовательного сканирования сердца во всех стандартных позициях, с использованием одномерного (М-режима), двухмерного (В-режима) и доплеровских режимов. Для оценки правых отделов использовались показатели: базальный размер правого желудочка (ПЖ) (мм) и поперечный размер правого предсердия (ПП) (мм), толщина стенки ПЖ (мм), амплитуда систолической экскурсии площади трикуспидального кольца (TAPSE, мм), диаметр (мм) и коллабирование на вдохе (%) нижней полой вены, расчетное систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.).

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) выполнялось на аппаратуре MasterScreen (*CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger*, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS. ДСЛ исследовали путем расчета DLco методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Для исследования DLco применялась газовая смесь с содержанием оксида углерода (0,26 %), гелия (9,3 %) и синтетического воздуха. Проводилась обязательная коррекция полученного значения DLco по уровню гемоглобина (Hb) на момент исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Для анализа показателей ФВД использовались формулы должных величин Р. Ф. Клемента (1987).

Компьютерная пульсоксиметрия выполнялась на пульсоксиметре PulseOX 7500 (*SPO Medical*, Израиль). Регистрация сигнала проходила каждые 2 секунды, для анализа полученных данных оценивались: SpO₂ (исходное, минимальное, максимальное, среднее значение, %); частота сердечных сокращений (ЧСС) (минимальное, максимальное, среднее значение); число десатураций; индекс десатураций – ИД (количество значимых эпизодов десатураций (≥ 3 % в час); максимальная длительность непрерывного периода, при котором сатурация была ниже 89 %; общее время записи, при котором сатурация была выше 89 %; распределение SpO₂ (диапазон сатурации/время, %); таблицы и диаграммы распределения данных сатурации; кривые сатурации и пульса для визуального анализа за весь период наблюдения и за любой выбранный интервал.

Кардиореспираторное мониторирование выполнялось на комбинированном холтер-мониторе ЭКГ+Дыхание (КТ-07-3/12Р) фирмы «Инкарт» (Санкт-Петербург, Россия). Оценивалась суточная запись 3 отведений ЭКГ, реопневмограммы, спирограммы, храпа, пульсоксиметрии, положения тела и двигательной активности пациента.

Кардиореспираторный тест проводился на установке Cortex MetaLyser 3B, SunTech Tango M2, Custo Cardio 200 и велоэргометре Ergoline (Германия). Оценивались показатели доставки кислорода – потребление кислорода на пике нагрузки (VO₂/кг пик), потребление кислорода на уровне анаэробного порога (VO₂/кг АП); показатели, отражающие вентиляцию и газообмен: вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO₂), показатель соотношения вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему (ДО), отражающий взаимоотношения вентиляции и перфузии (ФМП/ДО), дыхательный объем, частота дыхания (ЧД), уровень сатурации (SPO₂, %), дыхательный резерв на пике нагрузки, отражающий соотношение между потребностью организма в вентиляции и его обеспечением (ДР, %); ряд показателей, отражающих эффективность выполненной нагрузки, таких как: уровень аэробной мощности – соотношение потребления кислорода мышцами на единицу выполненной работы (VO₂/WR), количество достигнутых метаболических единиц (MET).

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica for Windows v.10 (США) и программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия).

Перед выполнением анализа статистических данных проверяли переменные в выборке на предмет соответствия закону нормального распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Различия между категориальными переменными определяли методами непараметрической статистики: при оценке независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни, для связанных – критерий Вилкоксона. При сравнении числовых переменных с нормальным распределением применяли Т-критерий Стьюдента для независимых и связанных выборок.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование была включена группа из 40 пациентов – 18 мужчин и 22 женщины (возраст 60±9,7 лет) с верифицированным клинико-рентгенологически ФИЗЛ, которые выполнили исходно (на момент включения) и через 12 месяцев полный комплекс клинико-инструментальных исследований кардиореспираторной системы. Твердая конечная точка за 12 месяцев была достигнута у 20 из 40 пациентов (50 %). Ни у одного из обследуемых не было зарегистрировано летального исхода, не было также случаев трансплантации легких. Пациенты для последующего анализа были разделены на 2 группы: группа А, в которую были включены 20 пациентов, не достигших комбинированной точки, и группа В, состоявшая из 20 пациентов, достигших комбинированной конечной точки.

Группы А и В не различались по полу, возрасту (57±11,8 лет против 63±7,6 лет, p=0,06), структуре нозологии, характеру проводимой терапии и частоте назначения антифибротических средств. Для дальнейшего анализа были отобраны те показатели, по которым группы отличались при исходном обследовании (табл. 1, 2). Дополнительный ряд показателей-предикторов был получен по итогам бисериального корреляционного анализа (для непрерывных переменных) и корреляций по Спирмену для категориальных переменных (табл. 3).

Обнаружено, что потенциально полезными переменными при формировании модели могут выступать показатели спирометрии, некоторые показатели кардиореспираторного теста и кардиореспираторного мониторирования, а также критерий сократимости ПЖ – TAPSE.

Итоги анализа показали, что в конечную модель вошли лишь некоторые из приведенных в таблицах показателей, а именно: TAPSE, V'E/V'CO₂(V'O₂ пик),

Таблица 1

Различия по показателям функции внешнего дыхания между больными ФИЗЛ, достигшими и не достигшими комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 1

Differences in indicators of pulmonary function between the FILD patients who achieved and those who did not achieve the combined endpoint

Параметр	Не достигшие ККТ, группа А, N=20 (M±S)	Достигшие ККТ, группа Б, N=20 (M±S)	P<0,05
ЖЕЛ исходно*, л	2,85±0,99	2,09±0,56	0,016
ЖЕЛ после БЛ**, л	2,94±1,02	2,04±0,44	0,004
ФЖЕЛ исходно, л	2,67±1,00	1,99±0,55	0,029
ФЖЕЛ после БЛ, л	2,75±0,97	1,97±0,47	0,009
ОФВ ₁ после БЛ, л	2,17±0,80	1,67±0,37	0,036
Индекс ТИФФНО после БЛ, %	78,59±6,70	85,34±7,57	0,035
ПОС после БЛ, л/с	7,48±2,22	5,97±1,37	0,042
МОС 75 исходно, %Д	40,24±17,49	60,48±33,29	0,015
МОС 75 после БЛ, %Д	46,73±16,54	64,69±28,29	0,042

Примечание: * – показатели, полученные исходно, до ингаляции бронхолитика (вентолина или атровента); ** – показатели, полученные после ингаляции бронхолитика (вентолина или атровента); ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; индекс ТИФФНО – отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС 75 – максимальная объемная скорость выдоха, в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ; БЛ – бронхолитик.

Таблица 2

Различия по показателям кардиореспираторного теста и кардиореспираторного мониторингирования между больными ФИЗЛ, достигшими и не достигшими комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 2

Differences in cardiorespiratory test and cardiorespiratory monitoring performance between the FILD patients who achieved and those who did not achieve the combined endpoint

Параметр	Не достигшие ККТ, группа А, N=20 M±S	Достигшие ККТ, группа Б, N=20 M±S	p<0,05
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	32,35±2,74	35,85±5,41	0,021
ДО, л	1,23±0,47	0,95±0,26	0,030
МЕТ, мл О ₂ /кг/мин	4,72±0,90	4,13±0,85	0,047
ИД, количество/час	2,43±3,88	5,76±4,48	0,022
Min SpO ₂ за ночь, %	85,47±4,75	81,01±6,74	0,029

Примечание: V'E/V'CO₂ (V'O₂ пик) – вентиляторный эквивалент по CO₂ на пике нагрузки; ДО – дыхательный объем на пике нагрузки; МЕТ – метаболический эквивалент, количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя, 1 МЕТ соответствует 3,5 мл О₂/кг/мин; ИД – индекс десатураций, количество значимых эпизодов десатурации (более 3 %) в час; Min SpO₂ за ночь, минимальная сатурация кислородом, зарегистрированная в ночное время.

ДО, ИД, Min SpO₂ (%), МОС75 после БЛ, %Д. Построенная модель бинарной логистической регрессии описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100 \%, \\ z = -44,293 + 3,626X_{\text{TAPSE}} + 0,503X_{\text{V'E/V'CO}_2(\text{V'O}_2\text{пик})} - 5,712X_{\text{ДО}} + \\ + 1,015X_{\text{ИД}} + 0,225X_{\text{min SpO}_2\%} + 0,062X_{\text{МОС75\%Д2}}$$

где P – вероятность достижения комбинированной конечной точки; X_{TAPSE} – TAPSE; X_{V'E/V'CO₂(V'O₂пик)} – V'E/V'CO₂(V'O₂пик); X_{ДО} – ДО; X_{ИД} – ИД; X_{min SpO₂%} – min SpO₂ (%); X_{МОС75\%Д2} – МОС75 %Д после БЛ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель

объясняет 73,1 % наблюдаемой дисперсии показателя «Комбинированная точка» (табл. 4).

При оценке зависимости вероятности достижения комбинированной конечной точки от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1). Площадь под ROC-кривой составила 0,949±0,041 с 95 % ДИ: 0,868 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,472 (табл. 5) Комбинированная точка исхода достигнута при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и

Таблица 3

**Значимые коэффициенты корреляции между клинико-инструментальными данными
и достижением комбинированной конечной точки**

Table 3

Significant correlation coefficients between clinical and instrumental data and achievement of the combined endpoint

Параметр	R (p<0,05)
Пол	0,347
ЖЕЛ исходно, л	-0,383
ЖЕЛ после БЛ, л	-0,469
ФЖЕЛ после БЛ, л	-0,447
Индекс ТИФФНО, после БЛ, %	0,437
МОС 75 после БЛ, %Д	0,367
ОЕЛ, л	-0,379
TAPSE, см	-0,361
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	0,403
ИД, количество/час	0,460
Min SpO ₂ за ночь, %	-0,399
Нарушения дыхания во сне	0,355

Примечания: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЖЕЛ после БЛ – жизненная емкость легких после ингаляции бронхолитика; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Индекс ТИФФНО – отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ; МОС 75 после БЛ, % Д – максимальная объемная скорость выдоха, в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика в % к должному значению; ОЕЛ – общая емкость легких; TAPSE – оценка систолической функции кольца трикуспидального клапана; V'E/V'CO₂ (V'O₂пик) – вентиляторный эквивалент по CO₂ на пике нагрузки; ИД – индекс десатурации, количество значимых эпизодов десатурации (более 3 %) в час; Min SpO₂ за ночь – минимальная сатурация кислородом, зарегистрированная в ночное время.

Таблица 4

**Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя
«Комбинированная точка»**

Table 4

Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of identifying the Combined point indicator

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
TAPSE	0,091; 0,009–0,883	0,039*	37,570; 0,063–22471,430	0,266
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	1,191; 0,988–1,436	0,066	1,655; 0,874–3,133	0,122
ДО	0,042; 0,002–1,022	0,052	0,003; 0,000–2,104	0,083
ИД	1,588; 1,027–2,455	0,037*	2,760; 0,594–12,833	0,195
Min SpO ₂ %	0,791; 0,648–0,967	0,022*	1,252; 0,664–2,361	0,488
МОС75 после БЛ, %Д	1,055; 1,009–1,103	0,019*	1,064; 0,975–1,162	0,164

Таблица 5

Пороговые значения логистической функции P

Table 5

Threshold values for the logistic function P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,882	68,8	100,0	100,0	76,2
0,880	68,8	93,8	91,7	75,0
0,751	75,0	93,8	92,3	78,9
0,695	75,0	87,5	85,7	77,8
0,472	93,8	87,5	88,2	93,3
0,199	93,8	62,5	71,4	90,9
0,173	100,0	62,5	72,7	100,0

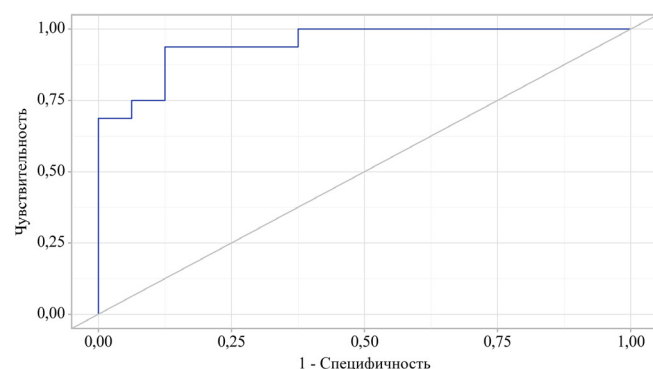


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «Комбинированная точка» от значения логистической функции P

Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of the Combined point indicator from the logistic function P value

специфичность модели составили 93,8 % и 87,5 % соответственно (рис. 2).

В связи с неблагоприятным течением некоторых фенотипов ФИЗЛ предпринимаются различные попытки прогнозирования исходов заболевания [6–8, 11–16].

Важным направлением исследований является использование специфических биомаркеров крови, отражающих активацию процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и системного повреждения (CXCL13, CA-125, MMP7, SP-D, YKL-40 и VCAM-1) для оценки риска прогрессирования, обострений и летальности пациентов с ИЛФ и другими ФИЗЛ. Маркеры могут использоваться как для диагностики первичного заболевания, так и в качестве предикторов, нередко в комплексе с другими функциональными показателями. Они могут применяться для оценки ответа на терапевтические воздействия, включая ответ на специфическую терапию антифибротическими препаратами. Между тем такой подход лимитирован высокой стоимостью, ограниченной доступностью и отсутствием данных проспективных исследований для оценки клинической значимости того или иного маркера [12–14, 20, 21].

В своей работе мы попытались оценить информативность инструментальных методов, как наиболее доступных в экспертных центрах, специализирующихся на лечении ФИЗЛ. Наряду с традиционными показателями функции внешнего дыхания и способности выполнять физическую нагрузку (ТШХ) особое внимание было уделено методам исследования сердечно-сосудистой системы и кардиореспираторного взаимодействия, как в рамках оценки функционального состояния больных ФИЗЛ, так и влияния потенциальной коморбидности на выживаемость [22, 23].

Большинство известных работ, посвященных прогнозированию течения ФИЗЛ, опираются, главным образом, на показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ по данным спирометрии и DLco при исследовании ДСЛ). Ретроспективный анализ выживаемости пациентов с ИЛФ через 6 и 12 месяцев по данным комплексного исследования функции внешнего дыхания (с определением ФЖЕЛ %, ОФВ₁ %, ОЕЛ %, DLco %), газов крови и баллов одышки показал, что наибольшую значимость для прогноза имеет степень

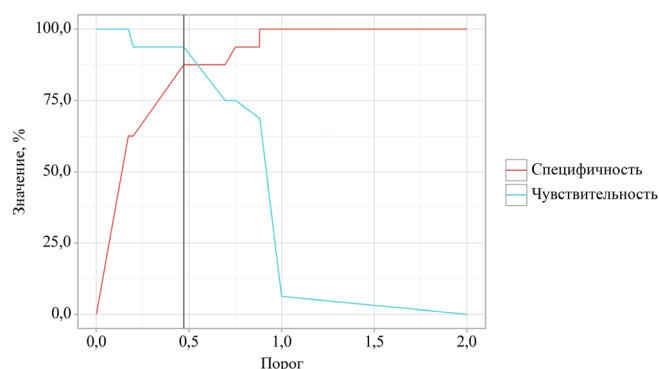


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых величин значения логистической функции P

Fig. 2. The sensitivity and specificity analysis of the model depending on the threshold values of the logistic function P value

изменения этих показателей, а не их абсолютные значения [17]. По некоторым данным, снижение ФЖЕЛ и DLco ≥ 10 % от должных значений в течение 6 месяцев у больных ИЛФ было ассоциировано с риском смерти или трансплантации легких, а снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % и снижение DLco ≥ 15 % в течение 1 года являлись сильными предикторами смерти у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с системной склеродермией [24], у пациентов с ревматоидным артритом снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % должных значений выступало маркером прогрессирования сопутствующей ИЗЛ [25].

Мы так же, как и другие исследователи, использовали негативную динамику ФЖЕЛ и ДСЛ, однако в составе комбинированной конечной точки неблагоприятного исхода, включавшей также данные клинического обследования (степень одышки по шкале MRC), результаты ТШХ, факт смерти от заболевания легких или трансплантации легких). Такой критерий прогноза представляется более чувствительным инструментом, чем отдельно взятые показатели, на что указывают и некоторые другие исследователи [10, 17].

Пациенты, достигшие комбинированной точки через 12 месяцев, характеризовались исходно более низкими объемами легких (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁); более высоким индексом десатурации O₂ и более выраженным снижением сатурации O₂ за ночь по данным компьютерной пульсоксиметрии. При анализе результатов эхокардиографии и кардиореспираторного теста выяснилось, что течение ФИЗЛ оказалось хуже у больных с более низкой сократимостью правого желудочка (TAPSE), гипервентиляцией (повышение VE/VCO₂ более 30) и сниженной толерантностью к физической нагрузке (MET).

В прогностическую модель на основе бинарной логистической регрессии вошли не только традиционные параметры функции внешнего дыхания (дыхательный объем, индекс десатурации, минимальная SpO₂ и МОС75), но также данные эхокардиографии и кардио-респираторного тестирования, включавшие такие показатели, как TAPSE и V'E/V'CO₂ (V'O₂ пик). Полученная модель характеризовалась высокой чувствительностью и специфичностью, 93,8 и 87,5 % соответственно.

Интересно отметить, что пациенты, достигшие комбинированной конечной точки, характеризова-

лись более высокими спирометрическими показателями потока (МОС 75 %) и более высоким индексом ТИФНО при более низких ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ в сравнении с теми, кто не достиг комбинированной точки. Перечисленные различия можно объяснить более коротким выдохом у пациентов с низкими легочными объемами, что характеризует относительно высокие скорости в терминальном отрезке ФЖЕЛ. Действительно, у этих пациентов выдох был существенно короче, чем у пациентов, не достигших твердой конечной точки (2,56 с (1,71–3,43) против 3,98 с (3,80–4,00); $p=0,012$). Данные о возможной связи потоковых спирометрических показателей или показателей обструкции с прогнозом ФИЗЛ в доступной литературе не встречались. При обзоре литературы не встретились и работы, посвященные прогностической роли данных эхокардиографии при ФИЗЛ.

Число исследований, изучавших пользу КРТ, относительно невелико [19, 26]. В них оценивалась взаимосвязь между итогами КРТ и широким спектром различных клинических исходов, включавших, помимо «классических» (смерть или госпитализация), еще и такие, как: нарастание степени тяжести заболевания (например, ухудшение функции дыхания), ухудшение общего состояния или качества жизни. Системный обзор, включавший 13 исследований, посвященных прогностической роли КРТ при ИЗЛ, позволяет сделать заключение о том, что это направление имеет хорошие перспективы, однако проблемы с дизайном работ не позволяют выделить какой-либо по-настоящему надежный показатель или порог прогноза. Среди потенциально полезных были рассмотрены: 1) максимальное потребление кислорода на нагрузке (VO_2 пик); 2) эффективность вентиляции (VE/VCO_2); 3) гипоксемия, индуцированная физической нагрузкой. Авторы обзора находят наиболее перспективным исследование эффективности вентиляции [26]. И в нашей работе среди показателей КРТ с прогнозом были связаны лишь вентиляторный эквивалент по CO_2 (VE/VCO_2) и мощность выполненной нагрузки (МЕТ).

В большей части исследований показатели КРТ были единственным прогностическим фактором [27], но в других работах данные теста использовались как часть более широкого комплексного исследования, включавшего такие методики, как тест 6-минутной ходьбы [28–30] или параметры функции дыхания [31]. В одном исследовании КРТ использовался в совокупности с другими показателями покоя клинических, рентгенологических и функциональных исследований для разработки оценки прогноза выживаемости у пациентов с впервые диагностированным ИЛФ [32]. Если бы прогностическая роль КРТ была подтверждена, его можно было бы использовать в более ранние сроки для динамического наблюдения пациентов группы риска по прогрессированию ФИЗЛ. [26]. Однако представляется, что большие перспективы дает использование комбинации данных клинического обследования и комплексного кардиореспираторного тестирования.

Среди ограничений настоящего исследования следует отметить: малую по объему выборку пациентов при широком наборе критериев, неоднородность нозологического состава больных, отсутствие

«твердых» исходов (смерть, трансплантация легких) за 12-месячный период наблюдения, а также отсутствие валидации полученной модели на контрольной выборке ФИЗЛ.

Выводы

Разработанная прогностическая модель течения ФИЗЛ, базирующаяся на данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, продемонстрировала высокую чувствительность (93,8 %) и специфичность (87,5 %). Ее переменные включали: постбронхолитический МОС 75 %, TAPSE, VE/VCO_2 (VO_2 пик), ИД и минимальную SPO_2 %. Модель для своей валидации требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция // Доктор.Ру. – 2018. – № 4. – С. 148. [Il'kovich MM, Novikova LN. Idiopaticheskiye interstitsial'nyye pnevmonii: ob'yedinitel'naya kontseptsiya. Doktor.Ru. 2018;(4):148. (In Russ.).]
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии // Тер. арх. – 2021. – Т. 93, № 3. – С. 333–336. [Il'kovich MM, Novikova LN. Idiopaticheskiye interstitsial'nyye pnevmonii. Ther arch. 2021;93(3):333–336. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2021.03.200660.
3. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. BMC Med J. 2021;19(1):220. Doi: 10.1186/s12916-015-0495-0.
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 525–552. [Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopaticheskiy legochnyy fibroz: novyye mezhnunarodnyye klinicheskiye rekomendatsii. Pulmonology. 2019;29(5):525–552. (In Russ.).] Doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
5. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 473–495. [Avdeev SN, Aysanov ZR, Belevskiy AS, Kogan EA, Merzhoeva ZM, Petrov DV, Samsonova MV, Terpigorev SA, Trushenko NV, Trofimenko NV, Tyurin IE, Chernyaev AL, Chernyak AV, Chikina SYu, Shmelev EI. Idiopaticheskiy legochnyy fibroz: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Pulmonology. 2022;32(3):473–495. (In Russ.).] Doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
6. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. Eur Respir J. 2010;35(3):496–504. Doi: 10.1183/09031936.00077309.
7. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2213–2217. Doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2003049.
8. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. Thorax. 1998; 53(6):469–476. Doi: 10.1136/thx.53.6.469.
9. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Феде-

- рации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА - XCH // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
10. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):32. Doi: 10.1186/s12931-020-1296-3.
11. Авдеев С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния // Практик. пульмонол. – 2016. – № 2. – С. 37–46. [Avdeev SN. Razlichnyye varianty techeniya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnyye sostoyaniya. *Pract Pulmonol*. 2016;(2):37-46. (In Russ.)].
12. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярская Д.Б. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких // Мед. совет. – 2023. – № 4. – С. 86–91. [Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Prognosticheskiye biomarkery progressiruyushchego legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nymi zabolevaniyami legkikh. *Med Council*. 2023;(4):86-91. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/ms2023-013.
13. Болотова Е.В., Юркова Ю.Г. Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – № 4. – С. 126–133. [Bolotova EV, Jurkova JuG. Biologicheskiye markery progressiruyushchego fibroznoy fenotipa interstitsial'nykh zabolevaniy legkikh. *Innov Med Kuban*. 2023;(4):126-133. (In Russ.)]. Doi: 10.35401/254198972023.84126133.
14. Кузубова Н.А. Молекулярные предикторы прогрессирования легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких / Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярская Д.Б. // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» (Санкт-Петербург, 5–6 июля 2023 г.). / под. ред. В.А. Волчкова – СПб: ГМПБ №2. 2023. – С. 185–191. [Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Molekulyarnyye prediktory progressirovaniya legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nymi zabolevaniyami legkikh. *Innovatsionnyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya v mnogoprofil'nom meditsinskom statsionare. Materialy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 30-letiyu so dnya obrazovaniya «SPb GBUZ Gorodskaya mnogoprofil'naya bol'nitsa №2»* (St. Petersburg, 5–6 July 2023) / ed. by VA Volchkov. Saint Petersburg, GMPB №2, 2023:185-191. (in Russ.)].
15. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, Chababryse L, Fabre C, Marque S, Revel D, Thivolet-Bejui F, Traclet J, Zeghmar S, Maucourt-Boulch D, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002718. Doi: 10.1183/13993003.02718-2020.
16. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы / Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Дворакоская И.В. // Тер. арх. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 255–259. [Il'kovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. Progressiruyushchaya fibroziruyushchaya bolezнь legkikh. *Diskussionnyye aspekty problemy. Ther arch*. 2023;95(3):255-259. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2023.03.202075.
17. Li X, Peng S, Wei L, Li Z. Relevance analysis of clinical and lung function parameters changing and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12):4759-4769.
18. Патент № RU2796612C1 Российская Федерация, МИП A61B 5/00, A61B 5/0205, A61B 5/08. Способ прогнозирования развития легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких: заявл. 22.08.2022 : опубл. 26.05.2023 / Нашиатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. [Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA. Sposob prognozirovaniya razvitiya legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nymi zabolevaniyami legkikh. *Patent RF*, no. RU2796612C1, 2023.]
19. Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций eacpr/aha, 2016) / Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гасендич Е.С., Тов И.В. // Архивъ внутр. мед. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 5–14. [Vatutin NT, Smyrnova GS, Gasendich ES, Tov IV. Modern view of cardiopulmonary exercise testing (review of aacpr/aha guidelines, 2016). *Arch Intern Med*. 2017;7(1):5-14. (in Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14.
20. Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, Hrusch C, Cutting C, Ma SF, Sperling A, Noth I, Strek ME, Oldham JM. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):250-253. Doi: 10.1164/rccm.201907-1343LE.
21. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014; 108(7):1031-1039. Doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
22. Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, Vancheri C. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J*. 2019; 53(3):1801587. Doi: 10.1183/13993003.01587-2018.
23. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, Brown CE, Calligaro G, Cassidy N, Corte TJ, Geissler K, Hassan AA, Johansson KA, Kairalla R, Kolb M, Kondoh Y, Quadrelli S, Swigris J, Udwadia Z, Wells A, Wijsenbeek M. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. Doi: 10.1016/S2213-2600(17)30383-1.
24. Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzo EA, Maher TM, Nicholson AG, Wells AU. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2017;69(8):1670-1678. Doi: 10.1002/art.40130.
25. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Frankel SK, Hobbs SB, Huie TJ, Ketzer J, Mannina A, Olson AL, Russell G, Tsuchiya Y, Yunt ZX, Zelarney PT, Brown KK, Swigris JJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588-596. Doi: 10.1183/13993003.00357-2015.
26. Barratt SL, Davis R, Sharp C, Pauling JD. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung disease: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00027-2020. Doi: 10.1183/23120541.00027-2020.
27. Обухова А.А., Куликов А.Н., Рабик Ю.Д. и др. Эффективность краткосрочной PAP-терапии у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких // Астрах. мед. журн. – 2023. – № 2. – С. 76–86. [Obukhova AA, Kulikov AN, Rabik UD, Butomo MI, Zinchenko AV, Markov NV, Zaripova ZA. Efficiency of short-term pap-therapy in patients with fibrosing interstitial lung diseases. *Astrakhan Med J*. 2023;(2):76-86. (In Russ.)]. Doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-76-86.
28. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, D'Ovidio F, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respir Med*. 2017;126:59-67. Doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.022.

29. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med.* 2005;99(11):1431-1439. Doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.007.

30. Triantafyllidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, Vougas K, Kotanidou A, Alchanatis M, Karakatsani A, Papiris SA. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med.* 2013;2013:514817. Doi: 10.1155/2013/514817.

31. Gläser S, Obst A, Koch B, Henkel B, Grieger A, Felix SB, Halank M, Bruch L, Bollmann T, Warnke C, Schäper C, Ewert R. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One.* 2013;8(6):e65643. Doi: 10.1371/journal.pone.0065643.

32. King Jr TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-1181. Doi: 10.1164/ajrcrm.164.7.2003140.

Информация об авторах

Обухова Анна Алексеевна – аспирант кафедры функциональной диагностики, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Obukhova_ann@mail.ru.

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Бутото Мария Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Рабик Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rabjul@yandex.ru.

Зинченко Арина Вадимовна – зав. отделением респираторной терапии, врач-пульмонолог клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: arina.zinchenko@gmail.com.

Марков Никита Вадимович – врач-пульмонолог отделения респираторной терапии, клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: markovnik1195@gmail.com.

Зарипова Зульфия Абдулловна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: realzulya@mail.ru.

Дзадзуа Дали Велодиевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dali-dzadzua@mail.ru.

Обухова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры скорой и неотложной помощи ФДПО РНИМУ им. акад. И. П. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: Obukhova_EV@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aaziza@mail.ru.

Новикова Любовь Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: novikoval06@mail.ru.

Authors information

Obukhova Anna A. – Postgraduate Student, Department of Functional Diagnostics; Physician, Functional Diagnostics Unit № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Obukhova_ann@mail.ru.

Kulikov Alexander N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Functional Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Butomo Mariya I. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Functional Diagnostics; Head, Functional Diagnostics Unit № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Rabik Yuliya D. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant, Department of Functional Diagnostics; Head, Functional Diagnostics Unit № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rabjul@yandex.ru.

Zinchenko Arina V. – Head, Respiratory Therapy Unit; Pulmonologist, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: arina.zinchenko@gmail.com.

Markov Nikita V. – Pulmonologist, Respiratory Therapy Unit, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: markovnik1195@gmail.com.

Zaripova Zulfiya A. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: realzulya@mail.ru.

Dzadzua Dali V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Pulmonologist, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dali-dzadzua@mail.ru.

Obukhova Elena V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Emergency and Urgent Care, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: Obukhova_EV@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Organization and Public Health, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aaziza@mail.ru.

Novikova Lubov N. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: novikoval06@mail.ru.