

REFERENCES

- Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. Guy's Hospital Reports. 1836; 1: 388-400.
- Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. Paediatr Int Child Health. 2017; 37 (4): 240–247.
- Wang SY, Bu R, Zhang Q, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (15): e3386.
- Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. Autoimmun Rev. 2019; 18 (3): 306–311.
- Anders HJ. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 2564–2575.
- Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders HJ. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. Clin Sci (Lond). 2017; 131(8): 625–634.
- Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. Semin. Immunopathol. 2016; 38 (4): 517–534.
- Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6 (4): 232–241.
- Usui J, Tawara-Iida T, Takada T, et al. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976-2009). PLoS One. 2016; 11 (6): e0157356.
- Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, et al. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. J Clin Invest. 2017; 127: 321–334.
- Vasse M, Paysant I, Soria J, et al. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13. Br J Haematol. 1996; 93 (4): 955–961.
- Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. J Clin Invest. 2014; 124: 2299–2306.
- Elloumi N, Fakhfakh R, Abida O, et al. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis. Clin Exp Immunol. 2017; 190 (3): 328–339.
- Tizaoui K, Naouali A, Kaabachi W, et al. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis. Pathol Res Pract. 2015; 211 (3): 219–225.
- Valverde-Villegas JM, Dos Santos BP, de Medeiros RM, et al. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background. Hum Immunol. 2017; 78 (2): 221–226.

© А.В. Медведев, А.Ф. Абукиров, А.С. Зайцева, Л.А. Мазаева, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелёв, Н.М. Шмелёва, 2020

УДК 616.24-002-056.3:616.12-005.4

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27

ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ, СОЧЕТАЮЩИЙСЯ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЕ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

МЕДВЕДЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: alexmedved_1@mail.ru
АБУКИРОВ АНВЕР ФАТИКОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: abubik_1@mail.ru
ЗАЙЦЕВА АННА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: anyasyls@yandex.ru
МАЗАЕВА ЛАРИСА АЛЕКСЕЕВНА, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru
МАКАРЬЯНЦ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: Roman4000@yandex.ru
ШМЕЛЁВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ, докт. мед. наук, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-08, e-mail: eishmelev@mail.ru
ШМЕЛЁВА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: eishmelev@mail.ru

Реферат. Цель исследования – изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца, оценка влияния этих заболеваний друг на друга. **Материал и методы.** В исследование вошли 48 больных гиперсенситивным пневмонитом и 23 больных с ишемической болезнью сердца. Больные были разделены на две группы. Основную группу составили 22 больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца. В группу сравнения вошли пациенты двух подгрупп: 26 больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца и 23 больных с ишемической болезнью сердца без гиперсенситивного пневмонита. Наличие ишемической болезни сердца подтверждалось характерными клиническими признаками, электрокардиографическими и эхокардиографическими изменениями. Для оценки функционального статуса проводился тест с 6-минутной ходьбой, спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких. Проанализированы клинические симптомы, данные лучевых и эхокардиографических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Интенсивность клинических симптомов (одышка, кашель) была существенно

выше в основной группе, чем в группах сравнения. Толерантность к физической нагрузке, оцененная по данным 6-минутного шагового теста, была существенно ниже в основной группе. Характер клинического статуса коррелировал с данными функциональных исследований. Объемные и скоростные показатели при проведении спирометрии имели тенденцию к большему снижению в основной группе по сравнению с обеими группами сравнения. Показатели диффузионной способности легких были существенно ниже в группе больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой больных только с ишемической болезнью сердца. Существенных различий с группой больных гиперсенситивным пневмонитом не было. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке компьютерной томографии органов грудной клетки: существенно более выраженные изменения выявлены в основной группе. При оценке данных эхокардиографии установлено существенное увеличение легочной гипертензии объемов правых отделов сердца в основной группе по сравнению с группой больных с ишемической болезнью сердца. **Выводы.** Получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, большей выраженности воспалительных изменений, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: гиперсенситивный пневмонит, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца.

Для ссылки: Гиперсенситивный пневмонит, сочетающийся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности / А.В. Медведев, А.Ф. Абукиров, А.С. Зайцева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.19–27. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27.

HYPER-SENSITIVITY PNEUMONIA COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE: CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND FUNCTIONAL FEATURES

MEDVEDEV ALEXANDER V., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: alexmedved_1@mail.ru

ABUBIKIROV ANVER F., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: abubik_1@mail.ru

ZAITSEVA ANNA S., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: anyasyls@yandex.ru

MAZAEVA LARISA A., C. Med. Sci., researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

MAKARYANTS NATALIA N., D. Med. Sci., leading researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, 107564, Russia, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: Roman4000@yandex.ru

SHMELEV EVGENY I., D. Med. Sci., the Head of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-08, e-mail: eishmelev@mail.ru

SHMELEVA NATALIA M., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to study clinical, radiological, and functional indicators in patients with hypersensitivity pneumonia in combination with coronary heart disease and to assess the impact of these diseases on each other. **Material and methods.** The study enrolled 48 patients with hypersensitivity pneumonia and 23 patients with coronary heart disease. The patients were divided into two groups. The primary group consisted of 22 patients with hypersensitivity pneumonia combined with coronary heart disease. The comparison group included patients from two subgroups: 26 patients with hypersensitivity pneumonia without coronary heart disease, and 23 patients with coronary heart disease without hypersensitivity pneumonia. The presence of coronary heart disease was confirmed by typical clinical manifestations, electrocardiographic and echocardiography changes. 6-minute walk test, spirometry, bodyplethysmography, study of lung diffusion ability were performed to assess functional status. Clinical symptoms, radiation and echocardiography studies data were analyzed. **Results and discussion.** The intensity of clinical symptoms (shortness of breath, cough) was significantly higher in the primary group than in the comparison groups. The tolerance of physical activity, estimated from the six-minute step test, was significantly lower in the primary group. The nature of clinical status correlated with functional study data. Volumetric and velocity indices in spirometry tended to decrease more in the primary group than in both comparison groups. The lung diffusivity indices were significantly lower in the group of patients with hyper-sensitivity pneumonia combined with coronary heart disease in comparison with the group of patients with coronary heart disease only. There were no significant differences with the group with hyper-sensitivity pneumonia. A similar trend was observed in the chest CT evaluation: significantly more pronounced changes were revealed in the primary group. The evaluation of the echocardiography data revealed a significant increase in pulmonary hypertension of the right heart sections in the primary group compared to the group of patients with coronary heart disease. **Conclusion.** We have obtained data evidencing higher intensity of respiratory symptoms, more pronounced

inflammatory changes, decreased functional status, ventilation disorders, and dilatation of heart cavities, higher risk of fatal vascular complications in patients with hyper-sensitivity pneumonia associated with coronary heart disease.

Key words: hyper-sensitivity pneumonia, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

For reference: Medvedev AV, Abubikrov AF, Zaitseva AS, Mazaev LA, Makaryants NN, Shmelev EI, Shmeleva NM. Hyper-sensitivity pneumonia combined with coronary heart disease: clinical, radiological, and functional features. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 19-27. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 9–12% женщин и 13–15% мужчин в возрасте 45–64 лет, ее распространенность увеличивается с возрастом [1]. Гиперсенситивный пневмонит (ГСП) диагностируется у 10,2% среди всех госпитализированных в клинику пульмонологии больных с интерстициальными заболеваниями легких [2], а согласно исследованиям зарубежных авторов – у 6,6–15,1% больных [3, 4]. Сочетание ГСП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия) отмечено у 14% пациентов [5]. У больных ИБС, использующих амиодарон в качестве антиангинального и антиаритмического средства, возможно развитие гиперсенситивного пневмонита [6]. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, на течение гиперсенситивного пневмонита неоднозначно и обсуждается до сих пор. Наличие у больного ГСП этих заболеваний позволяет оценить их влияние друг на друга и установить возможную патогенетическую связь. Гипоксемия, нарушение легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных хроническим вариантом пневмонита осложняют течение ИБС и служат предикторами сердечно-сосудистого риска [7]. Нежелательное влияние стероидной терапии ГСП (гипергликемия, дислипидемия, нарушение жирового обмена), ограничение двигательной активности рассматриваются как факторы развития ишемической болезни сердца. Высказано предположение, что системное воспаление может быть общим патогенетическим механизмом прогрессирования гиперсенситивного пневмонита и ИБС [8]. Это косвенно подтверждается обнаружением в крови больных ГСП повышенного маркера системного воспалительного ответа: С-реактивного протеина, который способен запускать перекисное окисление липидов, модулируя окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [9]. Не изучено влияние табачного дыма на течение этих заболеваний. Курение является одной из основных причин развития хронического воспаления низкой градации, лежащего в основе формирования атеросклероза [10]. В то же время отмечено, что только у 5% курящих пациентов развивается гиперсенситивный пневмонит, так как сигаретный дым подавляет ответ иммунной системы на антигенное раздражение. Однако при развитии ГСП у курильщика с большим стажем он ассоциируется с более тяжелым течением и более высокой смертностью [11]. В связи с отсутствием единого мнения о наличии причинно-следственных связей между гиперсенситивным пневмонитом и кардиальными болезнями необходимо проведение дополнительных исследований по изучению особенностей течения этих заболеваний.

Цель исследования – изучение клинических, лабораторных, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В исследование вошли 48 больных гиперсенситивным пневмонитом, установленным на основании отягощенного аллергического анамнеза (наличия контакта с антигеном при выполнении профессиональной обязанности и длительности его экспозиции), респираторных симптомов (кашля, одышки), уменьшения интенсивности клинических симптомов при прекращении контакта с аллергеном, результатов функционального исследования [рестриктивных нарушений функций внешнего дыхания (ФВД)], снижения диффузионной способности легких, характерных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (двусторонняя диффузная мелкоочечная диссеминация, симптом «матового стекла», признаки «сотового легкого»); цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (нейтрофильный или лимфоцитарный характер БАЛ), а также по результатам гистологического исследования биоптата легких.

У 22 пациентов основной группы и у 23 пациентов группы сравнения диагностирована ИБС. Диагноз ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения (ХСН) подтверждали согласно рекомендациям по диагностике ИБС, острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2013 г. [12]. В исследование не включены пациенты с III–IV функциональным классом ХСН по классификации NYHA.

У всех пациентов изучался анамнез с уточнением отягощающего аллергического воздействия, проведено лабораторное исследование клинического и биохимического анализов крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы, липопротеидов высокой и низкой плотности, холестерина, С-реактивного протеина). Исследуемым больным проводили электрокардиографию и эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа, спирометрию, изучение диффузионной способности легких, пульсоксиметрию, 6-минутный шаговый тест с подсчетом пройденной дистанции в метрах.

Оценка клинических симптомов проведена по трехбалльной шкале в зависимости от степени его выраженности (1 – умеренная выраженность симптома, 2 – средняя, 3 – выраженный симптом). При интерпретации результатов компьютерной томографии органов грудной клетки использован метод Kazerooni с анализом интерстициальных и ретикулярных изменений. При трактовке каждого из компонентов использована пятибалльная шкала оценки [13].

Для статистического анализа использовано программное обеспечение SPSS 22. Сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводилось с помощью критерия Стьюдента. Когда распределение параметров отличалось от нормального, при оценке статистической значимости различий, использовали U-критерий Манна – Уитни. В этих случаях результаты представлены с интерквартильным размахом 25-й и 75-й процентиля. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05 и менее.

Результаты и их обсуждение. Обследован 71 больной (33 мужчины, 38 женщин) в возрасте от 47,9 до 58,2 года. Характеристика участников исследования отражена в табл. 1.

Согласно цели и задачам исследования пациенты были разделены на 3 группы. Основную группу составили 22 больных гиперсенситивным пневмонитом с ИБС [12 мужчин, 10 женщин, средний возраст ($52,3 \pm 1,9$) года]. Длительность гиперсенситивного пневмонита составила ($3,45 \pm 0,4$) года. Больные этой группы имели следующие клинические формы ишемической болезни сердца: у 13 пациентов диагностирована ИБС II функционального класса, у 7 из них – ИБС III функционального класса, у 4 больных – ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Количественно по-другому распределены клинические формы ИБС контрольной группы: у 18 больных диагностирована ИБС II функционального класса, у 5 пациентов – ИБС III функционального класса. Основная часть пациентов с ГСП и ИБС (14, или 63,6%) имела контакт с плесневыми грибами (опилки деревьев, заплесневелая солома), у 6 больных (27,3%) наблюдался контакт с пером и экскрементами птиц. Причина развития гиперсенситивного пневмонита осталась неясной у 2 больных ИБС.

Предположительно она была связана с длительным приемом амиодарона. Группу сравнения

составили 26 больных (12 мужчин, 14 женщин), не имеющих кардиальных заболеваний [средний возраст – ($50,6 \pm 2,4$) года], длительность ГСП – 3,71 года.

Большая часть пациентов (18, или 69,23%) находилась в активном периоде профессиональной деятельности. Больные имели контакт с химическими реагентами, красителями, смолами, полиуретаном, строительной пылью. Приблизительно у трети больных этой группы (30,76%) наблюдался длительный контакт с аллергенами животного происхождения (шерсть кошки, собаки, кролика). У 18 (81,8%) больных пневмонитом, ассоциированным с ИБС, не удалось проследить хронологическую связь ингаляции аллергена с развитием респираторных симптомов (кашель, одышка). Острые эпизоды заболевания отсутствовали также и у большинства больных гиперсенситивным пневмонитом без ИБС [у 20 (76,92%) из 26 пациентов].

Умеренная выраженность респираторных симптомов, отсутствие острых эпизодов заболевания предполагали длительное постоянное воздействие аллергена. Кроме факторов профессиональной агрессии у больных гиперсенситивным пневмонитом оценены и другие факторы риска. Избыточная масса тела, длительный стаж табакокурения традиционно рассматриваются как факторы риска развития ИБС. Намечена тенденция большего показателя индекса курения при ИБС, чем при ГСП, однако эти различия оказались статистически несущественными. Индекс массы тела умеренно повышен у пациентов ГСП с ИБС и у больных с «изолированной» ИБС; в пределах нормы у пациентов с ГСП без сердечно-сосудистых заболеваний. Больные ГСП с ИБС имели меньшую продолжительность легочного заболевания (3,45 года), чем больные ГСП без заболеваний сердечно-сосудистой системы (3,71 года). Интенсивность кашля составила 1,13 балла, одышки – 2,03 балла, выделения мокроты – 0,92 балла у

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных

Показатель	Больные ГСП с ИБС, $n=22$	Больные ГСП без ИБС, $n=26$	Больные ИБС, $n=23$
Возраст, лет	$52,30 \pm 1,9$ [48,54; 57,36]	$50,64 \pm 2,4$ [46,33; 58,28]	$53,11$ [47,92; 55,83]
Пол, муж/жен.	10/12	12/14	11/12
Продолжительность ГСП, лет	3,45 [2,92; 3,67]	3,71 [3,02; 3,84]	–
Продолжительность ИБС, лет	2,90 [2,41; 3,77]	–	3,84 [2,83; 4,15]
Индекс курения, пачка-лет	$7,72 \pm 2,2$ [7,10; 8,49]	$8,47 \pm 6,64$ [8,22; 10,08]	$10,33 \pm 5,21$ [9,26; 11,13]
Индекс массы тела, кг/рост (в метрах)	$26,92 \pm 1,3$ [47,25; 27,84]	$23,89 \pm 2,5$ [22,12; 25,15]	$25,06 \pm 0,9$ [20,82; 25,17]
Одышка, балл	2,03 [1,64; 2,12]* (**)	1,53 [1,36; 1,82]	0,96 [0,83; 1,16]
Кашель, балл	1,13 [0,99; 1,35]*	0,84 [0,61; 0,94]	–
Выделение мокроты, балл	0,92 [0,81; 1,08]	0,68 [0,53; 0,92]	–

Примечание: 1. Здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГСП – гиперсенситивный пневмонит; муж. – мужчины, жен. – женщины, пачка-лет – соотношение количества выкуриваемых пачек сигарет к стажу (количеству лет) курения табака; кг – килограмм. 2. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me [к25%; к75%]. Для расчета статистической значимости различий показателей: продолжительность ГСП, продолжительность ИБС, кашель, одышка, выделение мокроты между подгруппами ГСП с наличием или отсутствием ИБС использован двусторонний U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. В графе «Пол» представлены абсолютные значения. Для расчета статистической значимости различий по половому составу использован двусторонний точный критерий Фишера. 3. *Отличие от подгруппы ГСП без ИБС статистически значимо ($p < 0,05$); **отличие от подгруппы с «изолированной» ИБС статистически достоверно ($p < 0,05$).

больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ИБС, что выше, чем у пациентов с ГСП без этого сочетания. Можно предположить, что наличие ИБС увеличивает тяжесть и скорость проявления клинических признаков гиперсенситивного пневмонита. Около половины больных ГСП, не имеющих кардиальных заболеваний [11 (42,3%) из 26 пациентов], затруднились вспомнить дату развития респираторных симптомов, так как зачастую они не влияли на повседневную двигательную активность. Незаметное появление симптомов, постепенное их усиление в течение длительного времени отсрочили обращение к врачу. Причинами усиления симптомов больные считали длительный стаж табакокурения, а нежелание посещения пульмонолога аргументировали накапливаемой усталостью к концу рабочей недели. Поздний визит к врачу пациенты оправдывали малой интенсивностью беспокоящих жалоб, а также практически полным исчезновением кашля и одышки в выходные дни. У больных гиперсенситивным пневмонитом с ишемической болезнью сердца не наблюдалось острых эпизодов легочного заболевания, приводящих к внезапному усилению кашля и одышки. Однако развитие приступов стенокардии, усиление одышки на фоне коронарного синдрома заставляли пациентов с ГСП своевременно обратиться за медицинской помощью. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний вызывало необходимость проведения дополнительных функциональных и

лучевых методов исследований для оценки их корреляции с клинической симптоматикой. Эти данные отражены в *табл. 2*.

При исследовании функции внешнего дыхания у больных ГСП выявлен смешанный тип вентиляционных нарушений. У больных всех групп регистрировались как рестриктивные изменения (снижение жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких), так и обструктивные нарушения (уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду). Наибольшая степень изменений отмечена у больных основной группы, в контрольной группе выраженность функциональных нарушений была меньше. Эти изменения отсутствовали у пациентов с ИБС. У больных ГСП обеих групп функциональные нарушения являлись отражением морфологических изменений: утолщения внутридолькового и межальвеолярного интерстиция, гранулематозного воспаления легочной ткани, бронхиолита, субплевральных фиброзных уплотнений. У больных ГСП и ИБС уменьшение ЖЕЛ и ФЖЕЛ объяснялось периваскулярной интерстициальной инфильтрацией легочной ткани, сопровождающейся большим снижением функциональных показателей.

При исследовании диффузионной способности легких больных ГСП показатели диффузии по оксиду углерода (DLCO) и коэффициента диффузии (DLCO/VA) значительно снижены, статистически значимое уменьшение диффузионной способности легких за-

Т а б л и ц а 2

Результаты обследования больных ГСП при наличии и отсутствии ИБС

Показатель	ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС и без АГ, n=26	Больные ИБС, n=23
ЖЕЛ, %	68,45±4,6 [62,71; 70,03]	72,83±3,2 [68,76; 73,98]	79,92±4,4 [75,24; 81,06]
ФЖЕЛ, %	69,82±3,6 [67,22; 71,45]	73,17±2,9 [69,12; 75,66]	80,26±3,3 [76,59; 84,10]
ОФВ ₁ , %	62,32±4,4 [59,87; 65,48]	71,28±2,8 [65,74; 73,97]	79,51±4,5 [72,64; 80,99]
МСВ ₇₅ , %	45,37±4,5 [42,09; 48,16]	50,36±2,2 [46,11; 54,63]	60,83±3,6 [54,85; 66,03]
МСВ ₅₀ , %	46,67±3,9 [40,23; 49,88]	53,25±4,8 [49,08; 56,10]	62,72±3,3 [58,74; 69,09]
МСВ ₂₅ , %	44,56±3,3 [41,01; 48,24]	49,82±4,4 [44,08; 54,16]	55,34±0,9 [50,17; 58,47]
DLCO, моль/мин/к Па	56,12±4,73 [54,4; 60,2]**	61,31±3,2 [56,76; 64,89]	80,72±2,6 [74,63; 83,17]
DLCO/VA, моль/мин/к Па/л	58,43±3,5 [55,82; 61,76]**	62,88±4,1 [58,03; 66,43]	79,76±2,2 [77,53; 82,47]
PaO ₂ , мм рт.ст.	67,76 ±3,8 [64,56; 69,35]	70,36±3,8 [67,97; 73,75]	72,36±4,1 [69,53; 74,28]
ТКМК, мм	1,16 [0,96; 1,18]*	0,95 [0,84; 0,97]	1,12 [0,87; 1,14]
6-МТ, м	359,9±11,7 [326,8; 387,2]*(**)	435,3±14,6 [428,6; 476,8]	469,2±8,8 [393,3; 484,1]
SpO ₂ до 6-МТ, %	93,8±1,6 [92,2; 94,8]	94,1±3,3 [93,8; 94,7]	95,4±4,5 [94,6; 95,7]
SpO ₂ после 6-МТ, %	83,6±2,8 [81,32; 88,74]**#	87,1±4,7 [84,88; 93,67]	94,8±1,5 [93,7; 96,2]
Интерстициальные изменения на КТ, балл	2,78 [2,29; 2,89]**	1,62 [1,47; 1,84]	0,31 [0,12; 0,44]
Ретикулярные изменения на КТ, балл	3,12 [3,08; 3,36]	3,04 [2,98; 3,10]	-

Примечание: 1. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, % от должных величин; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; МСВ₇₅ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 75% ЖЕЛ от начала выдоха; МСВ₅₀ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 50% ЖЕЛ; МСВ₂₅ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 25% ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких по оксиду углерода, выполненная методом одиночного выдоха; DLCO/VA – коэффициент диффузии; ТКМК – толщина комплекса интима-медиа; PaO₂ – напряжение кислорода капиллярной крови; КТ – компьютерная томография; 6-МТ – 6-минутный шаговый тест. 2. Для расчета статистической значимости различий показателей выраженности интерстициальных и ретикулярных изменений на КТ между подгруппами больных ГСП использован U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. 3. * и ** см. комментарии табл. 1, # различие анализируемых показателей до и после 6-МТ статистически достоверно (p<0,05).

фиксировано в группе больных гиперсенситивным пневмонитом с ИБС ($p < 0,05$). Можно предположить, что нарушении микроциркуляции альвеоларно-капиллярной мембраны у больных ИБС связаны со структурными изменениями сосудистой стенки и снижением ее эластических свойств, о чем косвенно свидетельствует увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Однако газовый состав крови по кислороду сохранялся в пределах нормы у больных ГСП без ИБС и у пациентов с «изолированной» ишемической болезнью сердца. Наблюдалась тенденция к умеренному его снижению у больных ГСП с ИБС, но достоверных различий PaO_2 в группах не отмечено.

Для оценки переносимости физической нагрузки всем больным был выполнен тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ). Оценивалось расстояние в метрах, пройденное больным за шесть минут, степень насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) исходно и по завершении теста. Нагрузочные тесты могут служить ранним индикатором функциональных нарушений, опережая скорость развития рентгенологических изменений [14]. Тест с 6-минутной ходьбой признан доказанным методом оценки прогноза интерстициальных заболеваний легких [15].

Расстояние, пройденное за 6 мин больным гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца, составило 359,9 м. Это расстояние было короче, чем у больных ГСП без кардиальных заболеваний (435,3 м) и у больных ишемической болезнью сердца (469,2 м). Десатурация наблюдалась у всех больных, достоверное снижение насыщения крови кислородом отмечено у больных гиперсенситивным пневмонитом при наличии ишемической болезни сердца ($p < 0,05$). У больных ИБС контрольной группы различий показателей SpO_2 перед началом теста и после его завершения не выявлено.

Можно констатировать, что у больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, толерантность к физической нагрузке меньше, чем у больных группы сравнения (ГСП без ишемической болезни сердца) и у больных контрольной группы (с «изолированной» ИБС). Результаты теста отражают отягщающее влияние интерстициального и кардиального заболевания друг на друга: у больного гиперсенситивным пневмонитом ИБС является фактором, ограничивающим расстояние, пройденное за 6 мин; наличие ГСП снижает функциональный статус больного ишемической болезнью сердца.

При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки наблюдались две группы рентгенологических изменений. Перифокальная инфильтрация интерстиция, инфильтрация перибронхиальных и периваскулярных пространств по типу «матового стекла» составили группу признаков с преимущественным интерстициальным компонентом изменений. Интенсивность интерстициального у больных ГСП с ИБС выше ($p < 0,05$). Симптом «матового стекла» был обусловлен сосудистыми нарушениями: повышением васкуляризации венул и артериол малого круга кровообращения, гиперво-

лемией, расширением основных стволов легочных сосудов.

У больных с «изолированным» гиперсенситивным пневмонитом симптом «матового стекла» отражал изменения интерстиция и являлся проявлением только легочного заболевания. У больных пневмонитом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, симптом «матового стекла» развивался также за счет увеличения перфузии крови в расширенном венозном русле. То есть этот рентгенологический симптом суммировал патологические изменения легочного интерстиция и процесс заполнения альвеол экссудатом из-за застойных явлений малого круга кровообращения.

Фиброзирование централобулярных очагов, утолщение стенок бронхов, фиброзирование межальвеоларных перегородок, признаки «сотового» легкого составили группу признаков с преимущественно ретикулярным характером изменений. Статистических различий выраженности ретикулярного компонента у пациентов основной и контрольной групп не отмечено.

Для анализа параметров центральной гемодинамики всем больным выполнено эхокардиографическое обследование (табл. 3).

По результатам ЭхоКГ в группе пациентов гиперсенситивным пневмонитом выявлена легочная гипертензия и гипертрофия правых отделов сердца. Легочной гипертензией считалось повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт.ст.; гипертрофией правых отделов – утолщение свободной стенки правого желудочка (ТСПЖ) более 0,5 см, увеличение его диаметра (ДПЖ) более 2,6 см [16]. У больных ГСП, сочетанных с ишемической болезнью сердца, изменение этих показателей было более выраженным, чем у больных гиперсенситивным пневмонитом без ИБС.

Степень легочной гипертензии (ЛГ) и гипертрофии правого желудочка коррелирует с выраженностью альвеоларной гипоксии у больных гиперсенситивным пневмонитом. Отмечено, что развитие хронического легочного сердца осложняет прогноз основного заболевания [17].

Допустимо предположение, что легочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка у больных основной группы отражают ремодулирующие процессы правых отделов сердца и могут свидетельствовать о негативном влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на течение гиперсенситивного пневмонита. У пациентов с «изолированной» ИБС и легочной гипертензией структурных изменений правых отделов сердца не было.

Глобальная сократительная способность сохранена: фракция выброса у больных всех групп была в пределах нормальных значений. Признаки гипертрофии левого желудочка выявлены у 4 (18,18%) больных в группе пациентов с ГСП и ИБС. У этих больных регистрировалось утолщение межжелудочковой перегородки $[(1,13 \pm 0,15) \text{ см}]$ и задней стенки ЛЖ $[(1,18 \pm 0,16) \text{ см}]$, увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка $[(5,5 \pm 0,6) \text{ см}]$. Изменения были характерны для эксцентрической гипертрофии миокарда: увеличение индекса массы

миокарда [(272,5±12,6) г/м²] и относительной толщины левого желудочка [(0,429±0,2) см].

У других больных этой группы нарушения геометрии левого желудочка не наблюдалось – средние значения анализируемых показателей были в пределах нормы. Структурные изменения левого желудочка сформировались после острого инфаркта миокарда и являлись компенсаторным механизмом сохранения его систолической функции.

Сравнительный анализ показателей эхокардиографического исследования говорит о разнонаправленной тенденции у больных клиническими формами ИБС. У больных гиперсенситивным пневмонитом с ишемической болезнью сердца II и III функционального класса структурных изменений не было, они наблюдались только у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. О тенденции развития диастолической дисфункции левого желудочка у этих больных свидетельствовало увеличение его

конечно-диастолического размера [(5,5±0,6) см]. Признаков диастолической дисфункции у больных контрольной группы не отмечено.

Таким образом, у больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца, регистрируются структурные изменения левого и правого желудочка, приводящие к функциональным нарушениям. Нарушение работы миокарда, процессы ремоделирования объясняют снижение толерантности физической нагрузки по результатам 6-минутного шагового теста.

При анализе результатов лабораторного обследования показатели липидного обмена были повышены у больных ишемической болезнью сердца (табл. 4). У больных ГСП с ИБС отмечено большее повышение значений общего холестерина (5,98 ммоль/л) и ЛПНП (3,49 ммоль/л), чем у больных с «изолированной» ИБС (соответственно 5,75 ммоль/л и 3,27 ммоль/л).

Таблица 3

Результаты эхокардиографического обследования больных ГСП

Показатель	Больные ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС, n=26	Больные ИБС, n=22
Систолическое давление ЛА, мм рт.ст.	32,82±3,2** [30,54;33,6]	30,38±3,19 [24,08;32,78]	22,65±5,23 [19,43; 23,74]
ФВ, %	55,93±7,4 [54,31; 59,64]	63,69±6,5 [61,42; 64,08]	62,03±2,82 [59,49; 62,58]
ТСПЖ, см	0,65* [0,58; 0,69]	0,53 [0,48; 0,58]	0,48 [0,40; 0,49]
Диаметр правого желудочка, см	2,71±0,2** [2,58; 2,74]	2,62±0,03 [2,55;2,63]	2,32 ±0,1 [2,29; 2,35]
ТМЖП, см	1,13±0,15 [1,11; 1,14]	0,93±0,13 [0,90; 0,95]	0,92±0,15 [0,89; 0,96]
ТЗЛЖ, см	0,98 [0,95; 1,05]	0,96±0,12 [0,87; 0,99]	0,92±0,15 [0,90; 0,94]
КДР ЛЖ, см	4,82±0,7 [4,76; 5,15]	4,64±0,8 [4,60; 4,73]	4,63±1,13 [4,61; 4,72]
КСР ЛЖ, см	3,09±0,1 [2,96; 3,17]	3,29±1,18 [3,25; 3,33]	3,26±1,52 [3,18; 3,40]
ИММЛЖ	105,53±7,3 [98,6;110,84]	87,48±6,9 [85,57; 94,03]	90,52±4,3 [89,19; 93,66]
ИОТ, см	0,406 [0,38;0,411]	0,413±0,11 [0,391;0,422]	0,418±0,15 [0,4109; 0,42]
ММЛЖ, г/м ²	158,3±9,1 [146,3; 175,1]	148,72±8,3 [139,5; 154,6]	160,49±7,6 [154,7; 168,5]

Примечание: 1. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Ме [k25%; k75%]. 2. Систолическое давление ЛА – систолическое давление легочной артерии (мм рт.ст.); ФВ – фракция выброса (%); ТСПЖ – толщина свободной стенки правого желудочка (см); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (см); КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (см); КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка (см); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ – индекс относительной толщины ЛЖ (см); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (г/м²). 2. Для расчета статистической значимости различий показателя ТСПЖ между подгруппами больных ГСП и пациентов с ИБС использован U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. 3. * и ** смотрите комментарии из табл. 1.

Таблица 4

Результаты лабораторного обследования больных гиперсенситивным пневмонитом при наличии и отсутствии ИБС

Показатель	Больные ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС, n=26	Больные ИБС, n=23
Общий холестерин, ммоль/л	5,98 [5,16; 6,29]*	4,41 [4,22; 5,09]	5,75 [5,20; 5,84]
ЛПНП, ммоль/л	3,49 [3,81; 6,67]	3,18 [3,09; 3,70]	3,27 [3,01; 3,46]
ЛПВП, ммоль/л	1,54 [1,36; 1,75]	1,32 [1,19; 1,47]	1,48 [1,25; 1,83]
Триглицериды, ммоль/л	1,34 [1,28; 1,62]	0,98 [0,84; 1,06]	1,25 [1,17; 1,33]
Вч СРП, мг/л	7,86 [5,84; 10,75]**	5,02 [4,67; 6,29]	5,09 [4,82; 5,85]
SCORE	4,19 [3,89; 4,24]	2,26 [2,03; 2,31]	3,07 [2,95; 3,19]

Примечание: 1. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРП – С-реактивный протеин; SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет. 2. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Ме [k25%; k75%]. Для расчета статистической значимости различий показателей между анализируемыми группами использован критерий Стьюдента. 3. *Отличие от подгруппы больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца (больные ГСП без ИБС) статистически значимо (p<0,05); **отличие от подгруппы с «изолированной» ишемической болезнью сердца (больные ИБС) статистически достоверно (p<0,05).

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия отсутствовали у больных гиперсенситивным пневмонитом, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

С-реактивный протенин (СРП) отражает воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, обнаруживается в интима артерий под эндотелием на всех этапах атерогенеза [18].

По другим данным, С-реактивный протеин является медиатором атеросклероза, не уступающего по значимости другим факторам риска развития этого заболевания: увеличению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [19, 20]. С другой стороны, СРП можно рассматривать как маркер воспалительного процесса у больных гиперсенситивным пневмонитом [21]. По результатам лабораторного исследования у больных ГСП с ИБС отмечена взаимосвязь показателей липидного обмена с показателями системного воспаления: увеличению холестерина и липидов низкой плотности соответствует более высокие значения С-реактивного протеина. Возможно, что увеличение СРП, повышение показателей липидограммы отражают внутрисосудистое воспаление. Воспалительные процессы играют существенную роль в формировании атеросклеротической бляшки, в повреждении стабильной атеромы, являются независимым фактором развития жизнеугрожающих сосудистых событий [18–20, 22]. Допустимо предположение, что за счет персистирования хронического воспаления у больных ГСП с ИБС возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, альвеолярная гипоксия, внутрисосудистое воспаление являются факторами атеросклеротического поражения артерий, оцениваемого по показателю ТКМ. Это объясняет большее увеличение толщины комплекса интима-медиа (1,16 мм) и больший риск фатальных событий (индекс SCORE у этих больных составляет 4,19). У больных ГСП без ИБС влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выражено в меньшей степени: ТКМ – 0,95 мм, индекс SCORE – 2,26.

Выводы. В настоящем исследовании получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, большей выраженности воспалительных изменений, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 0515-2019-0014 «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных, неспецифических заболеваний легких», утвержденной ученым советом ФГБУН «Центральный научно-исследовательский институт

туберкулеза», г. Москва. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Саманенков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (6). – С.5–56.
2. Илькович, М.М. Экзогенный аллергический альвеолит / М.М. Илькович, Г.П. Орлова // Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С.114–140.
3. Lacasse, Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. / Y. Lacasse, M. Girard, Y. Cormier // Chest. – 2012. – Vol. 142 (1). – P.208–217.
4. Sforza, G.G. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease / G.G. Sforza, A.R. Marinou // Clin. Mol. Allergy. – 2017. – Vol. 15. – P.6.
5. Hsieh, C. Hypersensitivity Pneumonitis / C. Hsieh, H. Kamangar; chief editor B.R.P. Updated. – 2015. – 286 p.
6. Орлова, Г.П. Амидарон – индуцированный экзогенный токсический альвеолит / Г.П. Орлова, М.М. Илькович, Ю.В. Николаева // Доктор-Пу. – 2015. – № 3/4. – С.44–49.
7. Chronic hypersensitivity pneumonitis / A. Churg, N.L. Muller, J. Flint, J.L. Wright // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30 (2). – P.201–208.
8. Churg, A. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? / A. Churg, A. Bilawich, J.L. Wright // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2018. – Vol. 142. – P.109–119.
9. Selman, M. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology / M. Selman, A. Pardo, T.E. King // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186 (Iss. 4). – P.314–324.
10. Pigeon fanciers lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens / C.L. Baldwin, A. Todd, S. Bourke [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – Vol. 113. – P.166–172.
11. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung / S.J. Bourke, R. Carrer, K. Andersen [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1989. – Vol. 19. – P.629–632.
12. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. – Москва: Медицина, 2016. – 51 с. – URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>
13. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии / В.Н. Лесняк, Л.П. Ананьева, О.А. Конева [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С.41–50.
14. Mascolo, M.C. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between Mars 2001 and February 2003 / M.C. Mascolo, J.D. Truitt // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P.408–410.
15. Exercise limitation in patients with interstitial lung disease / O.E. Avdeeva, Z.R. Aisanov, E.N. Kalmanova [et al.] // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, suppl. 25. – P.65.
16. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, О.Ю. Корнеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С.1–28.
17. A Haemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis / R.K.F. Oliveira, C.A.C. Pereira, R.P. Ramos [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44 (2). – P.415–424.
18. Шальнев, В.И. Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов /

В.И. Шальнев // Российский семейный врач. – 2005. – Т. 9, № 3. – С.4–11.

19. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apo-lipoprotein E-deficient mice / A. Paul, K. Ko, L. Lee [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 5. – P.647–655.
20. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий / Н.Е. Гаврилова, Н.В. Петрова, Е.Б. Яровая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2013. – № 12. – С.40–45.
21. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International Modified Delphi Survey / J. Morisset, K.A. Johansson, K.D. Jones [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – P.1036–1044.
22. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / А.И. Ершова, А.Д. Деев, Е.Л. Александрова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (4). – С.34–39.

REFERENCES

1. Oganov RG, Denisov IN, Samanenko VI. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike [Comorbid pathology in clinical practice]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2017; 16 (6): 5–56.
2. Il'kovich MM, Orlova GP. Ekzogennyj allergicheskij al'veolit v knige: Interstitial'nye i orfannye zabolevaniya legkih, pod redakcij MM Il'kovicha [Exogenous Allergic Alveolitis in the Book: Interstitial and Orphan Pulmonary Diseases, edited by MM Ilkovich]. Moskva: GEOTAR – Media [Moscow: GEOTAR – Media]. 2016; 3 (2): 114 – 140.
3. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142 (1): 208–217.
4. Sforza GGR, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy*. 2017; 15: 6.
5. Hsieh C, Kamangar H. Hypersensitivity Pneumonitis. Chief Editor: Byrd RP Updated. 2015; 286 p.
6. Orlova GP, Il'kovich MM, Nikolaeva YuV. Amidaron – inducirovannyj ekzogennyj toksicheskij al'veolit [Amidaron – induced exogenous toxic alveolitis]. *Doktor –ru*. 2015; 3–4: 44–49.
7. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (2): 201–208.
8. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 109–119.
9. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (Iss. 4): 314–324.
10. Baldwin CL, Todd A, Bourke S, et al. Pigeon fanciers lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113: 166–172.
11. Bourke SJ, Carrer R, Andersen K, et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung. *Clin Exp Allergy*. 1989; 19: 629–632.

12. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdca: klinicheskie rekomendacii [Stable coronary heart disease / Clinical recommendations]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2016; 28–56. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>
13. Lesnyak VN, Anan'eva LP, Koneva OA, Goryachev DV, Zvezdkina EA, Kochanova MN, Desinova OV, Ovsyanikova OB. Polukolichestvennye vizual'nye metody ocenki vyrazhennosti interstitial'nyh porazhenij legkih po dannym komp'yuternoj tomografii [Semi-quantitative visual methods for assessing the severity of interstitial lung lesions according to computed tomography]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2017; 27 (1): 41–50.
14. Mascolo MC, Truitt JD. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between Mars 2001 and February 2003. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9 (5): 408–410.
15. Avdeeva OE, Aisanov ZR, Kalmanova EN, et al. Exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1997; 10 (25), 0491: 65.
16. Vasyuk YuA, Kopeleva MV, Korneeva OYu, Krikunov PV, Ryabov VV, Surkova EA, Shkol'nik EL. Rekomendacii po kolichestvennoj ocenke struktury i funkcii kamer serdca [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012; 3 (95): 1–28.
17. Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, Ferreira EVM, Messina CMS, Kuranishi LT, Gimenez A, Campos O, Silva CMC, Ota-Arakaki JS. A Haemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014; 44 (2): 415–424.
18. Shal'nev VI. Rol' vospalitel'nyh faktorov v patogeneze ateroskleroticheskogo porazheniya sudov [The role of inflammatory factors in the pathogenesis of atherosclerotic vascular lesions]. *Rossiiskij semejnyj vrach* [Russian family doctor]. 2005; 9 (3): 4–11.
19. Paul A, Ko K, Lee L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apo-lipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004; 109 (5): 647–655.
20. Gavrilova NE, Petrova NV, Yarovaya EB, Mazaev VP, Urzalina SZh, Bojcov SA. Vzaimosvyaz' mezhdu vyrazhennost'yu koronarnogo ateroskleroza, faktorami riska i markerami ateroskleroticheskogo porazheniya karotidnyh i perifericheskikh arterij [The relationship between the severity of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of atherosclerotic lesions of the carotid and peripheral arteries]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2013; 12 (1): 40–45.
21. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Col-lard HR, Walsh SLF, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 1036–1044.
22. Ershova AI, Deev AD, Aleksandrova EL, Bojcov SA, et al. Ateroskleroticheskaya blyashka v sonnykh arteriyah kak marker riska serdechno – sosudistyh sobytij v populyacii srednego vozrasta [Atherosclerotic plaque in the carotid arteries as a marker of the risk of cardiovascular events in the middle-aged population]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018; 17 (4): 34–39.