

Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации

С.Ю. Чикина¹, А.В. Черняк², З.М. Мерзоева¹, И.Е. Тюрин³, С.Н. Авдеев¹

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Информация об авторах

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-код: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Мерзоева Замира Магомедовна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Резюме

С 2016 г. в Российской Федерации существует регистр больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Целью данной работы явился анализ демографических, клинических, функциональных, рентгенологических и морфологических данных больных ИЛФ в Российской Федерации. **Материалы и методы.** К 11.03.19 в регистр были включены 1 033 пациента (средний возраст – 64,6 ± 10,8 года). В рамках проспективного многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования проанализированы факторы риска, демографические, клинические данные, результаты компьютерной томографии легких, исследования легочной функции, биопсии легочной ткани и 6-минутного шагового теста, серологические маркеры системных ревматических заболеваний, проводимое лечение, течение и исходы заболевания. Проводилось многопрофильное обсуждение больных. Большинство пациентов были мужского пола, активными или бывшими курильщиками. **Результаты.** Диагноз ИЛФ установлен в 268 (27,3 %) случаях из 980, по 38 случаям проводилось многопрофильное обсуждение, у остальных больных диагностированы другие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких, включая хронический гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемый фиброз и т. п. Антифибротическая терапия проводилась у 90 (9,5 %) больных из 948. За время работы регистра возросла частота выявления ИЛФ в Российской Федерации, сократился период между появлением первых клинических симптомов заболевания и установлением диагноза, увеличилась доля пациентов, получающих антифибротическую терапию, уменьшилась доля больных, получавших системные глюкокортикостероиды. При введении регистра больных ИЛФ улучшилась диагностика заболевания, в клиническую практику внедрены новые антифибротические лекарственные препараты. **Заключение.** Таким образом, обоснована необходимость дальнейшего анализа клинического течения ИЛФ в российской популяции больных, выявления прогностических факторов и анализа долговременной эффективности антифибротической терапии.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, регистр, антифибротические препараты, многопрофильное обсуждение.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзоева З.М., Тюрин И.Е., Авдеев С.Н. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 173–183. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183

Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia

Svetlana Yu. Chikina¹, Aleksandr V. Chernyak², Zamira M. Merzhoeva¹, Igor' E. Tyurin³, Sergey N. Avdeev¹

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Author information

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Igor' E. Tyurin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Abstract

Russian registry of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is established in 2016. **The aim** of this study was to describe demographic, clinical, functional, radiological and pathomorphological features of IPF in Russian population of patients. **Methods**. This was a prospective multicenter non-interventional observational study. We analyzed risk factors, demographic and clinical findings, CT findings, lung function tests, lung tissue biopsy, 6-minute walking test results, serological markers of connective tissue diseases, treatment, and outcomes. **Results**. The Russian IPF registry has included 1,033 patients to the 11th of March, 2020. The patients' mean age was 64.6 ± 10.8 years. The patients were males and current or former smokers more often. Multidisciplinary discussion was used in 38 patients. IPF was diagnosed in 268 (27.3%) of 980 patients. Non-IPF fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) including chronic hypersensitivity pneumonitis, unclassifiable pulmonary fibrosis and other non-ILD pulmonary diseases were diagnosed in others. Ninety of 948 (9.5 %) patients were treated with antifibrotics. Number of diagnosed IPF cases increased, the time from IPF manifestation to making the diagnosis shortened after the registry was created. **Conclusion**. Patients were treated less often with systemic corticosteroids and more often with antifibrotics during the registry existence.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, registry, antifibrotics, multidisciplinary discussion.

For citation: Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Merzhoeva Z.M., Tyurin I.E., Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): 173–183 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фибротической интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. ИЛФ возникает преимущественно у лиц старшего возраста, характеризуется быстрым развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности и неблагоприятным прогнозом [1]. ИЛФ привлекает особое внимание исследователей всего мира в связи с прогрессирующим течением, быстро приводящим к инвалидизации и летальному исходу. Значительное расширение объема знаний о патогенезе ИЛФ в последние десятилетия привело к появлению новых лекарственных препаратов для лечения этого заболевания [2].

По инициативе Российского респираторного общества (2016) в России разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению ИЛФ [3], включен в работу регистр больных ИЛФ. Целью создания регистра явился анализ эпидемиологии, факторов риска (ФР), клинического течения и терапии ИЛФ в условиях реальной врачебной практики на территории Российской Федерации. В статье представлен описательный анализ демографических, клинических, функциональных, рентгенологических и морфологических данных больных ИЛФ, включенных в регистр до 11.03.20.

Материалы и методы

Данное исследование является проспективным многоцентровым неинтервенционным наблюдательным. Первый больной внесен в регистр 19.12.16; к 11.03.19 в работе регистра принимали участие врачи-пульмонологи ($n = 124$) из 140 лечебных учреждений 72 из 85 регионов Российской Федерации. При установлении диагноза ИЛФ лечащим врачом в регистр вносились контактные и демографические данные (возраст, пол, рост, масса тела); даты начала заболевания и установления диагноза; ФР развития ИЛФ (курение, воздействие окружаю-

щей среды, генетические факторы и т. п.); сопутствующие заболевания; жалобы пациента и клинические данные к моменту включения в регистр (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение крови кислородом (SpO_2), аускультации легких, наличие периферических отеков, цианоза, деформации ногтевых фаланг кистей по типу «барабанных палочек»); результаты диагностических мероприятий (показатели легочной функции, серологические маркеры системных ревматических заболеваний, данные компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких, клинического и биохимического анализов крови, теста с 6-минутной ходьбой (6-MX), электрокардиографии, эхокардиографии), гистологического исследования биоптатов легочной ткани). Одышка оценивалась по шкале одышки (*Medical Research Council – MRC*), качество жизни – по вопроснику K-BILD. Указывалось лечение, которое пациент получал до внесения в регистр, включая факт трансплантации легких.

При последующих визитах врачом собиралась информация об изменениях клинического состояния, легочной функции, КТВР-картины легких, лечения. В случае смерти больного указывалась причина смерти.

КТВР-картина легких рассматривалась экспертами-рентгенологами, гистологические препараты биопсии легкого – экспертами-морфологами. Затем вся информация по каждому больному анализировалась экспертами-клиницистами. У всех экспертов имелся опыт диагностики интерстициальных заболеваний легких, в т. ч. ИЛФ.

В случаях, когда клинические, рентгенологические или морфологические данные противоречили друг другу, проводилось многопрофильное обсуждение.

Диагноз ИЛФ выставлялся при соответствующих клинических данных (возраст старше 60 лет, отсутствие клинически значимых внешнесредовых

Клиническое подозрение на ИЛФ		Гистологический паттерн			
		ОИП	Вероятная ОИП	Сомнительная ОИП	Другой диагноз
Паттерн КТВР	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	Не ИЛФ
	Вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Не ИЛФ
	Сомнительная ОИП	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Диагноз не определен	Не ИЛФ
	Другой диагноз	Вероятный ИЛФ	Не ИЛФ	Не ИЛФ	Не ИЛФ

Рис. 1. Диагностика идиопатического легочного фиброза на основании данных компьютерной томографии высокого разрешения и биопсии легкого [1]

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Figure 1. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis according to high resolution computed tomography and biopsy findings [1]

и лекарственных воздействий, отсутствие заболеваний соединительной ткани) и обнаружении паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) или вероятной ОИП по результатам КТВР легких. При наличии гистологического материала диагноз ИЛФ (или вероятного ИЛФ) выставлялся при специфических сочетаниях КТВР и гистологического паттернов (рис. 1) [1, 4]. При невозможности поставить точный диагноз, но высокой клинической вероятности ИЛФ у больных с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) и отсутствием альтернативных причин выставлялся рабочий диагноз ИЛФ [5].

При отсутствии единого мнения после многопрофильного обсуждения в связи с недостаточными данными либо несоответствием клинических, КТВР- и морфологических данных выставлялся диагноз неклассифицируемый фиброз [5].

Все больные были распределены по подгруппам в зависимости от давности заболевания: > 6 и ≤ 6 мес.

Данные регистра анализировались с использованием описательной статистики. Для дискретных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для непрерывных показателей – медиана (Me) и интерквартильный разброс. Для сравнения подгрупп больных использовались тесты Стьюдента и Манна–Уитни.

Результаты

Демографические данные

К 11.03.20 в регистр включены 1 033 больных – 441 (42,7 %) женщина и 592 (57,3 %) мужчины (средний возраст – $64,6 \pm 10,8$ года). Длительность заболевания к моменту включения в регистр составила $3,5 \pm 3,2$ года. В среднем диагноз ИЛФ устанавливался через $19,8 \pm 28,3$ мес. после появления первых симптомов. Индекс массы тела в среднем составил $27,6 \pm 4,8$ кг / м².

Распространенность ИЛФ в Российской Федерации (2018) составила 8–12 случаев, а заболеваемость – 4–7 случаев на 100 000 населения. За время существования регистра частота выявления ИЛФ в регионах Российской Федерации прогрессивно нарастала (рис. 2), а период между появлением первых клинических симптомов заболевания и установлением диагноза сократился (рис. 3).

Факторы риска

ФР развития ИЛФ установлены у 621 (60,1 %) больного, в частности, курение – у 417 (67,1 %), из которых 321 (77,0 %) являлись бывшим курильщиками, 79 (18,9 %) продолжали курить к моменту включения в регистр, 10 (2,4 %) никогда не курили. На момент включения в регистр отсутствовала информация о статусе курения 7 (1,7 %) человек, у которых курение указано в качестве ФР. Средний стаж курения составил $30,2 \pm 18,4$ пачко-лет.

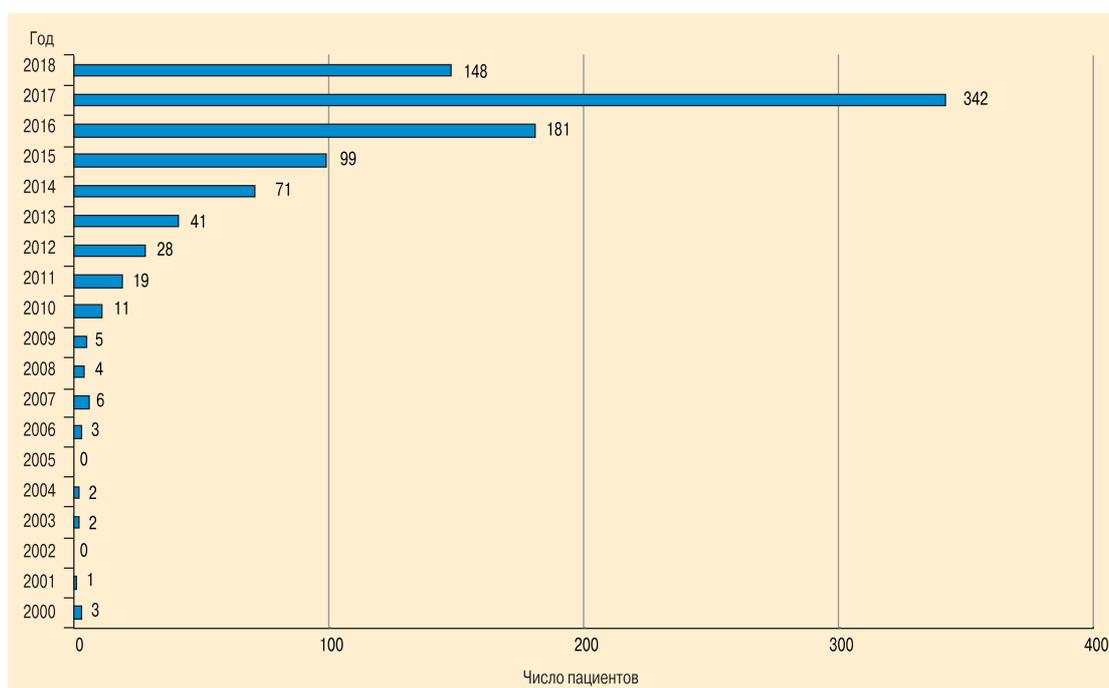


Рис. 2. Частота выявления идиопатического легочного фиброза до и после создания регистра
Figure 2. Frequency of diagnosing Idiopathic pulmonary fibrosis before and after creating the registry

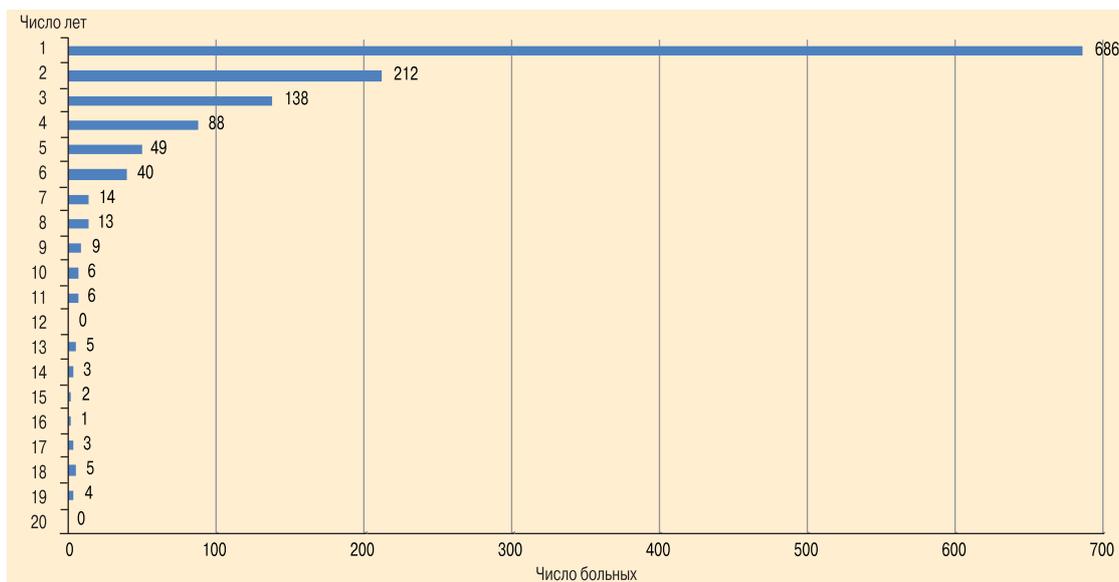


Рис. 3. Период между дебютом заболевания и установлением диагноза идиопатический легочный фиброз
Figure 3. Time period between first manifestations of the disease and making the diagnosis of Idiopathic pulmonary fibrosis

Неблагоприятным воздействиям окружающей среды (металлическая, древесная, каменная пыль, контакт с сельскохозяйственными животными и птицей, плесень) подвергались 184 (30,1 %) пациента из 621; у 146 (23,9 %) выявлены другие неблагоприятные воздействия (контакт с нефтепродуктами; различными химическими веществами, лакокрасочными материалами, пластмассой, сварочным аэрозолем; работа в фармацевтической промышленности и т. д.); у 4 (0,6 %) больного отмечен семейный анамнез ИЛФ; в некоторых случаях отмечено сочетание нескольких ФР.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания выявлены у 933 (90,3 %) больных, наиболее частыми из которых были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальный рефлюкс (рис. 4).

Клинические данные

Наиболее часто (962 (93 %) случая) больные жаловались на одышку. При использовании шкалы MRC в большинстве случаев одышка оценивалась в 2 бал-

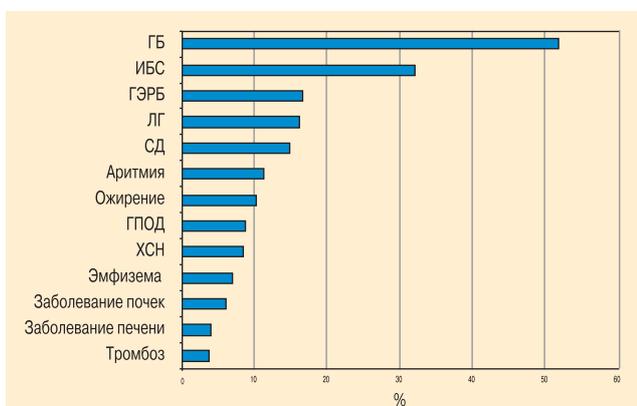


Рис. 4. Сопутствующие заболевания, выявленные у больных идиопатическим легочным фиброзом
Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЛГ – легочная гипертензия; СД – сахарный диабет; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.
Figure 4. Comorbidity in Idiopathic pulmonary fibrosis patients

ла (320 (34,7 %) пациентов) (одышка при ходьбе с ровесником; пациент вынужден останавливаться из-за одышки при ходьбе в своем обычном темпе по ровной поверхности) и 3 балла (272 (29,5 %) пациента) (больной останавливается из-за одышки через 100 м или через несколько минут ходьбы). У 57 (6,2 %) пациентов одышка возникала только при энергичных физических нагрузках (ФН) (0 баллов); у 126 (13,7 %) больных степень одышки соответствовала 4 баллам, возникала при самообслуживании и не позволяла выходить из дома.

Помимо одышки, 804 (77,8 %) пациента жаловались на кашель, 358 (34,7 %) – на откашливание мокроты, 605 (58,7 %) – на слабость, 436 (42,2 %) – на утомляемость, 197 (19,1 %) – на боль в грудной клетке, в 156 (15,1 %) наблюдениях отмечена потеря массы тела.

При физикальном осмотре самым частым клиническим симптомом – в 902 (87,3 %) случаях – была крепитация, у 404 (39,1 %) пациентов выявлена деформация ногтевых фаланг кистей рук по типу «барабанных палочек», у 335 (32,4 %) – цианоз, у 120 (11,6 %) – периферические отеки.

Пульсоксиметрия проводилась у 808 (78,2 %) больных; медиана SpO₂ в покое составила 95 (92–97) %, минимальная SpO₂ в покое при дыхании комнатным воздухом – 60 %.

Лабораторные данные

Эозинофилы периферической крови подсчитаны у 602 (58,3 %) больных, из них у 71 (11,8 %) пациента процентное содержание эозинофилов превышало 5 %.

Серологические маркеры системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) исследованы у 510 (49,4 %) больных, из них повышение уровня хотя бы 1 маркера получено в 47 (9,2 %) случаях. Уровень антинуклеарного фактора оценивался у 105 больных, при этом повышение > 1 : 160 выявлено в 4 (3,8 %) случаях. Повышение уровня антител к цитруллинированному пептиду (> 5 ME / мл) выявлены у 14 (29,8 %) из 47 пациентов, к dsDNA (> 10 ME / мл) – у 11 (30,6 %) из 36.

Легочная функция

Спирометрия выполнялась у 742 (71,8 %) больных, пригодные для анализа данные получены в 607 случаях. У 363 (59,8 %) пациентов соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составило $> 0,8$, при этом требовалось исключение рестриктивных нарушений легочной вентиляции; у 138 (22,7 %) больных показатель $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ составил $< 0,7$, а средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ – $< 60 \%_{\text{долж.}}$, что говорит об обструктивных нарушениях; среднее значение ФЖЕЛ составило $70,0 \pm 22,9 \%_{\text{долж.}}$.

Бодиплетизмография выполнена у 368 (35,7 %) больных; показатель общей емкости легких (ОЕЛ) у 215 (70,0 %) из 307 пациентов составил $< 80 \%_{\text{долж.}}$ ($71,5 \pm 18,6 \%$ в среднем), что соответствует рестриктивным нарушениям легочной вентиляции.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) оценена у 353 (34,2 %) больных, пригодные для анализа данные получены в 320 случаях; снижение уровня $DL_{CO} < 80 \%_{\text{долж.}}$ установлено в 309 (87,5 %) наблюдениях, $< 40 \%_{\text{долж.}}$ – в 115 (32,6 %). Среднее значение DL_{CO} составило $46,8 \pm 17,4 \%_{\text{долж.}}$.

Переносимость физических нагрузок

При включении в регистр у 418 больных выполнялся тест 6-МХ, при этом в анализ включены данные пациентов ($n = 414$), у которых было указано состояние, пройденное за 6 мин. Данные о SpO_2 получены у 409 больных, результаты оценки одышки по шкале Борга – у 301.

Среднее расстояние, пройденное при выполнении теста 6-МХ, составило $310,2 \pm 143,5$ м; 182 (44 %) больных прошли < 300 м. Десатурация (снижение $SpO_2 < 90 \%$ или $> 4 \%_{\text{нск.}}$) наблюдалась в 281 (68,7 %) из 409 случаев.

Медиана одышки по шкале Борга исходно составила 2 (2–3) балла, в конце теста – 5 (3–6) баллов. У 29 (9,6 %) из 301 больного исходная одышка (в покое) оценена как тяжелая (≥ 5 баллов).

Компьютерная томография легких

КТВР выполнена у 980 (94,9 %) пациентов, из них экспертами-рентгенологами проконсультированы 534 пациента. У 9 больных КТВР легких выполнена с несоблюдением технических требований либо данные были недоступны по техническим причинам. В анализ включены данные 501 больного. Паттерн ОИП выявлен у 84 (16,8 %) из 501 пациента, паттерн возможной / вероятной ОИП – у 220 (43,9 %) из 501; у 17 (3,2 %) больных КТВР-картина расценена как сомнительная ОИП. У 197 (39,3 %) из 501 пациента выявлены признаки альтернативного заболевания (воздушные кисты, очаговая диссеминация, преобладание «матового стекла», участки консолидации, перибронховаскулярное и перилимфатическое распределение патологических изменений либо пре-

Таблица 1
Случаи многопрофильной диагностики
идиопатического легочного фиброза
Table 1
Multidisciplinary discussed cases of Idiopathic pulmonary
fibrosis

Номер пациента	Диагноз по данным КТВР	Морфологический диагноз	Клинический диагноз
1	Не ОИП	Не ОИП	Не ИЛФ
2	Сомнительная ОИП	ГП	То же
3	Возможная ОИП*	ОИП	ИЛФ
4	Сомнительная ОИП	ОП	Не ИЛФ
5	Не ОИП	ОБ	То же
6	То же	ГП	– " –
7	ОИП	ОИП	ИЛФ
8	Возможная ОИП*	Другое	Не ИЛФ
9	То же	ОП	То же
10	Не ОИП	ГП	– " –
11	Возможная ОИП*	ОИП	ИЛФ
12	Не ОИП	То же	Вероятный ИЛФ
13	То же	– " –	То же
14	Возможная ОИП*	То же	ИЛФ
15	Сомнительная ОИП	ГП	Не ИЛФ
16	Возможная ОИП*	ОИП	ИЛФ
17	Не ОИП	НСИП	Не ИЛФ
18	То же	ГП	То же
19	ОИП	ОИП	ИЛФ
20	Возможная ОИП*	Другое	Не ИЛФ
21	Не ОИП	ДИП	То же
22	Возможная ОИП*	ГП	– " –
23	ОИП	ДАП	– " –
24	Возможная ОИП*	ГП	– " –
25	Другое	ОП	– " –
26	Возможная ОИП*	Вероятная ОИП	ИЛФ
27	То же	То же	То же
28	Сомнительная ОИП	Сомнительная ОИП	Неклассифицируемый фиброз
29	Возможная ОИП*	РБ–ИЗЛ	Не ИЛФ
30	Не ОИП	ГП	То же
31	Возможная ОИП*	То же	– " –
32	НСИП	Другое	– " –
33	ОИП	ГП	– " –
34	Другое	Другое	– " –
35	Возможная ОИП*	То же	– " –
36	То же	ОИП	ИЛФ
37	– " –	То же	То же
38	ОИП	ГП	Не ИЛФ

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организуемая пневмония; ОБ – облитерирующий бронхиолит; РБ–ИЗЛ – респираторный бронхиолит, связанный с интерстициальным заболеванием легких; ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; * – термин «возможная ОИП» использовался до 2018 г. в соответствии с клиническими рекомендациями (2011) [20].

Notes: *, the term of «possible Usual interstitial pneumonia» has been used before 2018 according to the guidelines published in 2011 [20].

обладание патологических изменений в верхних и средних отделах легких). В 63 наблюдениях обнаружены КТВР-признаки, при которых требовалось исключение гиперчувствительного пневмонита, в 56 – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Заключение рентгенолога (n = 38)	Заключение морфолога (n = 38)			
	ОИП	Вероятная ОИП	Сомнительная ОИП	Другое
ОИП	2 (5,3 %)	0	0	3 (7,9 %)
Вероятная ОИП	5 (13,2 %)	3 (7,9 %)	0	8 (21,0 %)
Сомнительная ОИП	0	0	1 (2,6 %)	3 (7,9 %)
Другое	2 (5,3 %)	0	0	11 (28,9 %)

Рис. 5. Многопрофильная диагностика идиопатического легочного фиброза
Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.
Figure 5. Multidisciplinary discussion of idiopathic pulmonary fibrosis patients

Гистологические данные

Биопсия легочной ткани выполнена 174 (16,8 %) больным, из них в 99 (56,9 %) случаях – видеоассистированная торакоскопия, в 32 (18,4 %) – торакоскопия, в 15 (8,6 %) – мини-торакотомия, в 28 (16,1 %) – трансбронхиальная биопсия. Осложнения выявлены в 107 случаях (в частности, после видеоассистированной торакоскопии (пневмоторакс и обострение ИЛФ) – у 2 больных и после трансбронхиальной биопсии (вид осложнения не указан) – у 1).

Данные гистологического исследования получены у 159 (91,4 %) из 174 пациентов.

У 52 (5 %) из 1 033 больных гистологический материал рассмотрен экспертом-морфологом, из них в 11 случаях подтвержден паттерн ОИП, в 3 – паттерн вероятной ОИП; в 43 случаях выявлены признаки других заболеваний, в 6 случаях материал был малоинформативным для уточнения характера поражения легких.

Из 52 больных у 19 (36,5 %) определена гистологическая картина гиперчувствительного пневмонита, при гистологических изменениях легочной ткани у 6 (11,5 %) требовалось исключение СЗСТ.

Диагноз идиопатический легочный фиброз

Диагноз ИЛФ установлен у 268 (27,3 %) из 980 пациентов, из них у 256 – на основании паттерна ОИП или возможной / вероятной ОИП, у 12 – на основании многопрофильного обсуждения.

Многопрофильное обсуждение проводилось по поводу 38 больных. Из них диагноз ИЛФ подтвержден у 10 (26,3 %) больных, диагноз вероятного ИЛФ – у 2 (5,3 %). В 25 (65,8 %) случаях выявлены диагностические критерии альтернативного заболевания. У 1 (2,6 %) больного диагностирован неклассифицируемый фиброз в связи с низкой клинической вероятностью ИЛФ, паттернами сомнительной ОИП при отсутствии типичных признаков альтернативного заболевания по КТВР и морфологическим данным (табл. 1; рис. 5).

Лечение

На момент включения в регистр доступна информация о медикаментозном лечении 948 пациентов. Чаще всего назначались системные глюкокортикостероиды (ГКС) – 406 (42,8 %) из 948 больных, ингибиторы протонной помпы – 120 (12,7 %), N-ацетилцистеин – 92 (9,7 %). За период работы регистра частота применения этих групп лекарственных средств уменьшилась на 15,7; 6,2 и 1,5 % соответственно.

В первый год работы регистра 90 (9,5 %) из 948 пациентов получали антифибротические лекарственные препараты – нинтеданиб (n = 61) и пирфенidon (n = 29). За период работы регистра доля больных, получающих антифибротическую терапию, возросла на 5,4 и 6,2 % соответственно, а доля получавших ГКС – уменьшилась на 15,7 % (рис. 6).

Немедикаментозное лечение получали 198 (22,2 %) из 893 пациентов, о которых имелась такая информация; кислородотерапия проводилась у 151 (14,6 %), легочная реабилитация – у 16 (1,6 %), неинвазивная вентиляция легких – у 11 (1,06 %) больных.

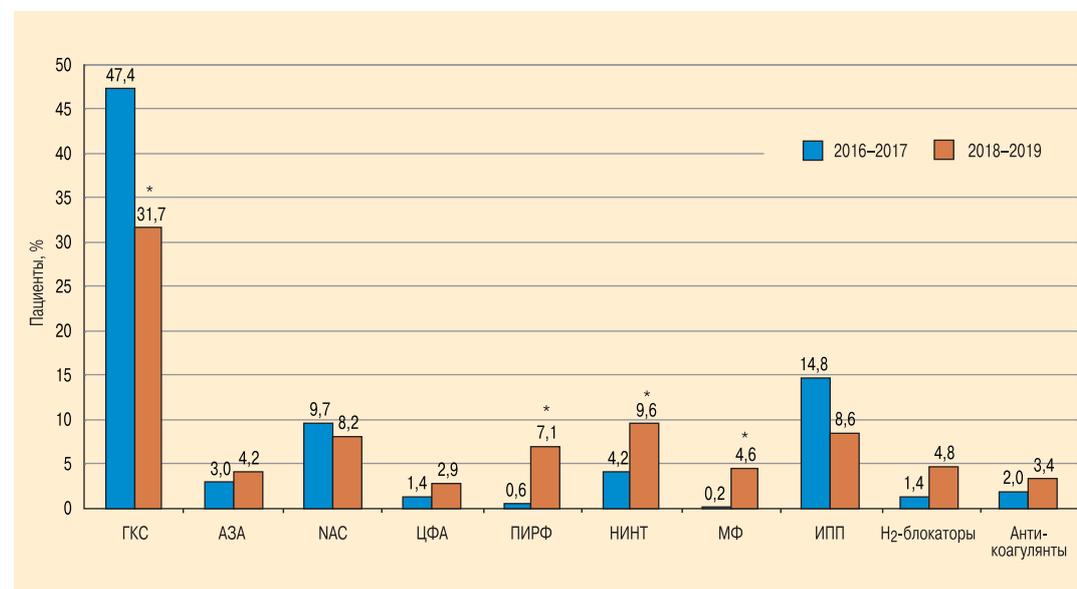


Рис. 6. Изменение структуры терапии больных идиопатическим легочным фиброзом за время работы регистра
Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; АЗА – азатиоприн; НАС – N-ацетилцистеин; ЦФА – циклофосфамид; ПИРФ – пирфенidon; НИНТ – нинтеданиб; МФ – микофенолата мофетил; ИПП – ингибиторы протонной помпы; * – p < 0,001.
Figure 6. Change in therapy of Idiopathic pulmonary fibrosis patients during the existence of the registry
Notes: *, p < 0.001.

Летальность

Информация о жизненном статусе получена у 1 013 (98,1 %) больных, из них за анализируемый период умерли 75 (7,4 %). Наиболее частыми причинами смерти являлись прогрессирование или обострение ИЛФ – 34 (45,3 %) случая и прогрессирование хронической дыхательной недостаточности – 14 (18,7 %). Среди других причин смерти указаны тромбоз легочной артерии ($n = 3$), пневмония ($n = 1$); рак легкого ($n = 1$), спонтанный пневмоторакс ($n = 1$), острый инфаркт миокарда ($n = 1$), острая сердечная недостаточность ($n = 1$); в 10 случаях причина смерти не указана.

Анализ подгрупп

Информация о давности заболевания от момента появления первых симптомов до даты включения в регистр получена у 985 больных; у 904 (91,8 %) из них продолжительность заболевания составляла > 6 мес., у 81 (8,2 %) – ≤ 6 мес.

Больные, у которых давность заболевания составляла ≤ 6 и > 6 мес., не различались по возрасту ($64,6 \pm 10,7$ и $65,8 \pm 10,6$ года соответственно; $p = 0,39$), статусу курения ($28,3 \pm 16,0$ и $30,5 \pm 19,0$ пачко-лет соответственно; $p = 0,59$) и сопутствующим заболеваниями (данные не приведены), однако среди лиц, у которых давность заболевания составляла ≤ 6 мес., отмечено преобладание мужчин ($67,9\%$ vs $56,1\%$; $p = 0,04$).

Первые симптомы заболевания у лиц с давностью заболевания ≤ 6 мес. появились в более старшем возрасте ($65,5 \pm 10,6$ vs $60,8 \pm 11,4$ года; $p = 0,0006$), а продолжительность заболевания была меньше ($0,3 \pm 0,1$ vs $3,8 \pm 3,2$ года; $p < 0,0001$).

Такие симптомы, как одышка ($86,4\%$ vs $96,6\%$; $p = 0,00001$), кашель ($65,4\%$ vs $80,9\%$; $p = 0,001$), слабость ($48,1\%$ vs $61,1\%$; $p = 0,02$), а также деформация ногтевых фаланг кистей рук по типу «барабанных палочек» ($21,0\%$ vs $41,6\%$; $p = 0,002$) в группе пациентов с давностью заболевания ≤ 6 мес. встречались реже, чем при таковой > 6 мес., тогда как по частоте встречаемости остальных симптомов различий между этими группами не отмечено.

При давности заболевания ≤ 6 мес. выявлена менее выраженная одышка при повседневной активности по шкале MRC – 1,5 (1,0–3,0) балла vs 2,0 (2,0–3,0) балла ($p = 0,0001$), более высокая сатурация SpO_2 в покое – 96 (93–97) % vs 94 (91–96) % ($p = 0,005$) и более сохранены показатели бронхиальной проходимости и жизненной емкости легких, хотя ОЕЛ и DL_{CO} не различались у больных с разной давностью заболевания (табл. 2).

Переносимость ФН при выполнении теста 6-МХ также была лучше при давности заболевания ≤ 6 мес. по сравнению с таковой при > 6 мес. – $377,1 \pm 150,5$ м vs $304,5 \pm 142,0$ м ($p = 0,019$). SpO_2 в покое и после ФН также была выше при давности заболевания ≤ 6 мес. – 96 (95–97) % vs 95 (93–97) % ($p = 0,018$) и 94 (88–95) % vs 89 (84–92) % ($p = 0,007$) соответственно. Десатурация при выполнении теста 6-МХ

Таблица 2
Легочная функция у больных с давностью заболевания идиопатическим легочным фиброзом ≤ 6 и > 6 мес.

Table 2
Pulmonary function in Idiopathic pulmonary fibrosis patients with the length of the disease ≤ 6 or > 6 months

Показатель	Давность заболевания, мес.		p
	≤ 6	> 6	
Число больных, n	81	904	
ФЖЕЛ, %допж.	78,9 ± 23,7	69,3 ± 22,6	0,003
ФЖЕЛ, л	2,79 ± 1,08	2,36 ± 0,97	0,008
ОФВ ₁ , %допж.	81,8 ± 21,9	72,8 ± 22,9	0,003
ОФВ ₁ , л	2,31 ± 0,80	1,96 ± 0,73	0,003
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	85,1 ± 8,7	84,7 ± 11,4	0,54
ОЕЛ, %допж.	74,6 ± 19,6	71,3 ± 18,6	0,32
ОЕЛ, л	4,79 ± 1,77	4,34 ± 1,40	0,24
ЖЕЛ, %допж.	84,3 ± 23,8	75,0 ± 21,0	0,06
ЖЕЛ, л	2,99 ± 1,13	2,62 ± 0,96	0,15
DL_{CO} , %допж.	50,9 ± 16,5	46,9 ± 17,5	0,33
DL_{CO} / V_A , %допж.	75,8 ± 14,9	67,8 ± 18,4	0,13

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем.

развилась у 7 (35 %) из 20 пациентов с давностью заболевания ≤ 6 мес. и 259 (65 %) с давностью заболевания > 6 мес. из 396 больных, о которых были известны данные об оксигенации при выполнении теста 6-МХ. Одышка по шкале Борга в покое и после ФН достоверно не различалась между подгруппами.

К моменту включения в регистр лица с давностью заболевания ≤ 6 мес. достоверно реже принимали ГКС по сравнению с таковыми при давности заболевания > 6 мес. – 8,6 % vs 43,4 % ($p = 0,000001$) соответственно.

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое масштабное эпидемиологическое исследование ИЛФ на территории Российской Федерации. Согласно первым результатам работы регистра, распространенность и заболеваемость ИЛФ на территории Российской Федерации, как уже было указано, составили 8–12 и 4–7 случаев на 100 000 населения соответственно. Аналогичные эпидемиологические данные получены в США и странах Европы [6, 7]. В 2016 г., в период активной подготовки врачей к участию в исследовании, и за 2 года работы регистра (2017–2018) в стране значительно увеличилось число случаев выявления ИЛФ, что свидетельствует об углублении знаний врачей об этом заболевании и улучшении его диагностики. Регистр дает возможность лечащему врачу дистанционно получить экспертную консультацию рентгенолога и морфолога с опытом диагностики ИЗЛ в целом и ИЛФ в частности для больных, проживающих в отдаленных от крупных медицинских центров населенных пунктах.

Российский регистр начал работать в 2016 г., тогда как большинство зарубежных регистров суще-

ствуют с 2011–2012 гг. По сравнению с регистрами других стран (табл. 3), российские пациенты были несколько моложе (65 лет vs 68,7–73,0 года), но продолжительность симптомов до постановки диагноза была аналогична таковой в зарубежных регистрах. Среди российских больных ИЛФ насчитывается больше активных курильщиков (18,9 % vs 1,7–9 %) по сравнению с зарубежными регистрами и меньше пациентов, никогда не куривших в течение жизни (2,4 % vs 27–47 %). Тяжесть нарушений легочной функции у российских больных в целом не отличалась от таковой у больных в других регистрах.

Обращает внимание меньшая частота применения легочных функциональных тестов в диагностике ИЛФ в Российской Федерации (72 %) по сравнению с другими странами (92–100 %), более высокая распространенность терапии системными ГКС при включении больных в регистр (39 %) по сравнению с другими европейскими странами (8–30 %) и гораздо более низкая частота применения антифибротических препаратов (10 % vs 44–78 %).

По данным российского регистра наглядно продемонстрирована разница в клиническом и функциональном состоянии больных с разной длитель-

Таблица 3
Сравнение данных российского и зарубежных регистров идиопатического легочного фиброза

Table 3
Comparison between Russian Idiopathic pulmonary fibrosis registry and Idiopathic pulmonary fibrosis registries in other countries

	Российский регистр	INSIGHT-IPF [8]	SEPAR [9]	Австралийский регистр ИЛФ [10]	PROOF [11]	IPF-PRO [12]	Финский регистр [13]	EMPIRE (чешский раздел) [14, 15]
Год начала работы	2016	2012	2012	2012	2013	2014	2011	2012
Возраст больных, годы	64,6 ± 10,8	68,7 ± 9,4	70,2 ± 9,2	70,9 ± 8,5	69,6 ± 8,6	70 (65–75)*	73,0 ± 9,0	67 (50–82)**
Пол, %								
• мужской	57,3	77,9	80,8	67,7	76,9	74,9	65,1	70
• женский	42,7	22,1	19,2	32,3	23,1	25,1	34,9	30
Анамнез курения, %:								
• активные курильщики	18,9	1,7	9,0	71,7	6,5	68,4	7	53
• бывшие курильщики	77,0	60,4	63,7	71,7	66,8	68,4	48	53
• никогда не курившие	2,4	38,0	27,3	28,3	26,7	31,6	45	47
Продолжительность симптомов до постановки диагноза	19,8 ± 28,3 мес.	46,9 ± 52,5 мес.	20,4 ± 21,4 мес.	Нет данных	281 день	14 (7–19)* мес.	575 ± 799 дней	12 (2–48)** мес.
ФЖЕЛ, %доп.	70,0 ± 22,9	72,2 ± 20,6	77,6 ± 19,4	81,0 ± 21,7	80,6 ± 19,9	69,6 (60,1–9,95)*	80,2 ± 18,2	80,0 (48,7–116,3)**
ОЕЛ, %доп.	71,5 ± 18,6	70,2 ± 21,1	72,5 ± 16,5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
DL _{CO} , %доп.	46,8 ± 17,4	35,5 ± 15,5	48,5 ± 17,7	48,4 ± 16,7	46,9 ± 13,8	41,7 (32,2–50,1)*	55,6 ± 16,5	45,6 (21,3–72,3)**
Пройденное расстояние при выполнении теста 6-МХ, м	310,2 ± 143,5	268 ± 200	423,5 ± 110,4	420 ± 129	426,2 ± 130,8	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Частота применения, %:								
• КТВР	94,9	90,2	99,2	93	97,5	Нет данных	Нет данных	100
• методов определения легочной функции	71,8	98,8	98,3	92	Нет данных	Нет данных	Нет данных	100
• биопсии	16,8	34,1	Нет данных	13	30,3	30	Нет данных	Нет данных
Доля больных, получавших системные ГКС при включении в регистр, n (%)	39,3	26,1	17,8	46	8,3	Нет данных	Нет данных	29,7***
Доля больных, получавших антифибротическую терапию при включении в регистр, %	9,5	44,2	69,4	23	69,3	54	26	78***

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 6-МХ – тест с 6-минутной ходьбой; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ГКС – глюкокортикостероиды; данные представлены как M ± SD; * – средняя (25–75 перцентиль); ** – медиана (интерквартильный разброс); *** – M. Vasakova, неопубликованные данные, апрель, 2018.
Note: Data are given as M ± SD; *, mean (25–75 percentile); **, median (interquartile range).

ностью заболевания. При давности заболевания ≤ 6 мес. одышка при повседневной ФН была меньше, а сатурация крови кислородом в покое при ФН и уровень повседневной физической активности, согласно результатам теста 6-МХ, — выше, чем при более длительном анамнезе ИЛФ. Несколько удивительно, что, несмотря на эту достоверную разницу, легочная функция в этих 2 подгруппах больных существенно не различалась за исключением ФЖЕЛ — ОЕЛ и DL_{CO} были одинаковыми у лиц с разной давностью заболевания. Возможно, этот результат связан со значительной разницей в численности подгрупп. Тем не менее скорость прогрессирования ИЛФ определяется по среднегодовой скорости снижения ФЖЕЛ [16], поэтому выделение данных подгрупп позволит анализировать особенности течения ИЛФ в российской популяции, а также оценивать эффективность антифибротической терапии.

Особенности течения ИЛФ в зависимости от длительности заболевания проанализирована в регистре INSIGHT-IPF (Германия) [8]. У 26,7 % из 502 больных, включенных в регистр, отмечена длительность заболевания < 6 мес., у 73,3 % — ≥ 6 мес. В отличие от результатов, полученных по итогам настоящей работы, пациенты, зарегистрированные в регистре INSIGHT-IPF, длительность заболевания у которых составляла < 6 мес., отличались от таковых у лиц с более длительным анамнезом болезни по возрасту (71,0 года vs 67,5 года) и уровню DL_{CO} (37,7 %_{долж.} vs 17,6 %_{долж.}). В российском регистре также преобладали больные с анамнезом заболевания > 6 мес., хотя разница в численности этих подгрупп была более значительной (8,2 % и 91,8 % соответственно). Российские подгруппы не различались по уровню DL_{CO} , вероятно, потому, что этот показатель у российских пациентов был выше по сравнению с таковым у больных, включенных в регистр INSIGHT-IPF (50 %_{долж.} и 47 %_{долж.} соответственно). В отличие от регистра INSIGHT-IPF, российские больные с разной длительностью заболевания достоверно различались по тяжести симптомов, переносимости ФН и оксигенации. Такие различия между регистрами могут быть связаны с тем, что в условиях российской медицины выявление ИЛФ в более ранние сроки, скорее всего, связано с улучшением диагностики заболевания, тогда как немецкие исследователи объясняют свои результаты разными периодами сбора данных, выживаемостью и другими искажениями, связанными с отбором больных в регистр [8].

При создании российского регистра ИЛФ лишней раз подтвердилась сложность дифференциальной диагностики ИЛФ с другими ИЗЛ. Так, у 30 % включенных в регистр в анамнезе отмечены неблагоприятные воздействия окружающей среды, в т. ч. контакты с аллергенами птиц, сельскохозяйственных животных, плесенью; у 11,8 % больных выявлена эозинофилия периферической крови, при которой требуется дифференциальная диагностика ИЛФ с гиперчувствительным пневмонитом. Помимо этого, у 36,5 % пациентов при экспертной оценке биоптатов легочной ткани выявлены гистологиче-

ские признаки гиперчувствительного пневмонита. У 9,2 % больных отмечено повышение в крови концентрации хотя бы 1 маркера СЗСТ; у 11,5 % больных при экспертной оценке биоптатов легочной ткани выявлены гистологические признаки, характерные для СЗСТ. Некоторыми зарубежными исследователями в регистры ИЛФ также включаются пациенты с СЗСТ, которые рассматриваются как сопутствующие заболевания и, вероятно, не влияют на критерии диагностики ИЛФ. Так, в австралийском регистре различные СЗСТ диагностированы у 10 % больных [10], а в испанском регистре у 5,6 % пациентов обнаружены сывороточные маркеры СЗСТ [9]. Больные с гиперчувствительным пневмонитом и другими фиброзирующими ИЗЛ не включались в зарубежные регистры, однако согласно недавним исследованиям, высокая вероятность того, что в ближайшие годы показания к назначению антифибротических препаратов будут расширяться, поскольку получены положительные результаты их применения при других ИЗЛ [17–19]. Одной из целей создания российского регистра ИЛФ была оценка потребности в дорогостоящих антифибротических препаратах в Российской Федерации для планирования расходов здравоохранения. В связи с этим эксперты приняли решение не удалять из регистра больных, у которых диагноз ИЛФ не подтвержден. В 2018 г. в рамках регистра были выделены следующие субрегистры:

- ИЛФ;
- гиперчувствительный пневмонит;
- неклассифицируемое ИЗЛ;
- фибротическая стадия других ИЗЛ;
- другие заболевания.

При многопрофильном подходе к диагностике ИЛФ в рамках регистра в большинстве случаев упростились процедура льготного обеспечения больных дорогостоящими препаратами для антифибротической терапии — нинтеданибом и пирфенидоном. Анализ эффективности антифибротической терапии в настоящее время невозможен из-за малого числа больных, получающих такое лечение в настоящее время, однако число таких лиц продолжает расти. Необходимо отметить, что за время работы регистра сократилось число пациентов с ИЛФ, получавших системные ГКС, при приеме которых выживаемость не улучшается, но значительно ухудшается состояние здоровья из-за широкого спектра побочных эффектов [20].

Помимо медикаментозной терапии, в лечении больных ИЗЛ большое значение имеет немедикаментозное лечение, в частности, легочная реабилитация. По данным систематического обзора и мета-анализа показано, что при легочной реабилитации, прежде всего физических тренировках, улучшается переносимость повседневных ФН и качество жизни больных ИЛФ [21]. Так, *J. Florian et al.* продемонстрировано, что при физических тренировках перед планируемой трансплантацией легких у больных ИЛФ улучшается выживаемость в посттрансплантационном периоде [22]. В странах Европы легочная реабилитация применяется в 10 [9] — 23 % [*M. Vasakova*,

2018, неопубл.] случаев по сравнению с 1,6 % в Российской Федерации.

Исследование в режиме реальной клинической практики имеет много преимуществ. В частности, в регистр включаются все больные ИЛФ, попадающие в поле зрения практического врача на всей территории Российской Федерации. Это позволяет оценить эпидемиологические масштабы заболеваемости и распространенности ИЛФ, проанализировать состояние диагностики и лечения в разных регионах Российской Федерации. Однако тот же дизайн сопряжен с некоторыми недостатками. Основным из них является невозможность контроля качества некоторых диагностических исследований — измерения легочной функции, проведения теста 6-МХ. Лабораторные исследования выполняются в разных лабораториях с применением разных методов, поэтому их результаты не всегда сопоставимы. Во вносимых врачами данных нередко содержатся технические неточности. По мере накопления опыта работы в регистре требования к качеству вносимой информации повышаются, однако значительный объем данных, полученных в первые годы работы регистра, был исключен из анализа из-за технических ошибок при заполнении регистра.

Заключение

Таким образом, регистр больных ИЛФ — первое эпидемиологическое исследование ИЛФ на территории Российской Федерации. При введении регистра больных ИЛФ улучшилась диагностика этого заболевания, в т. ч. на ранней стадии, в клиническую практику внедрены новые антифибротические лекарственные препараты. По результатам анализа данных регистра показаны преимущества ранней диагностики ИЛФ, однако выявлено недостаточное использование методов легочной реабилитации в лечении больных этой группы. Отмечено, что для оценки особенностей течения ИЛФ у пациентов российской популяции, выявления прогностических факторов и анализа долговременной эффективности антифибротической терапии необходимо дальнейшее наблюдение за больными ИЛФ в рамках регистра.

Благодарности

Данная публикация подготовлена при поддержке компании Boehringer Ingelheim.

Авторы статьи выражают благодарность компании Boehringer Ingelheim и ООО "Региональная Объединенная Система Медицинской Информатизации" (ООО "РСМИ") за организационную и техническую помощь в разработке и поддержании работы регистра больных ИЛФ на территории Российской Федерации.

Acknowledgements

This publication was supported by Boehringer Ingelheim.

The authors thank Boehringer Ingelheim and Regional System of Medical Informatization LLC (RSMI LLC) for administrative assistance in and technical support of creation and maintainance of the Russian IPF registry.

Литература

- Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Skandamis A., Kani C., Markantonis S.L., Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Drug Assess.* 2019; 8 (1): 55–61. DOI: 10.1080/21556660.2019.1597726.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
- Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Costabel U., Crestani B., Wells A.U., eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ERS Monograph; 2016. DOI: 10.1183/2312508X.erm7116.
- Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Fernández-Fabrellas E., Molina-Molina M., Soriano J.B. et al. Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: the SEPAR National Registry. *Respir. Res.* 2019; 20: 127. DOI: 10.1186/s12931-019-1084-0.
- Jo H.E., Glaspole I., Grainge C. et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2). pii: 1601592. DOI: 10.1183/13993003.01592-2016.
- Wuyts W.A., Dahlqvist C., Slabbynck H. et al. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Respir. Res.* 2018; 5: e000331. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000331.
- Snyder L., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. *Respir. Res.* 2019; 20: 105. DOI: 10.1186/s12931-019-1043-9.
- Kaunisto J., Salomaa E.R., Hodgson U. et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (3). pii: 00170-2018. DOI: 10.1183/23120541.00170-2018.
- Doubková M., Uher M., Bartoš V. et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic factors — analysis of the Czech registry]. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155 (4): 22–28 (in Czech).
- Doubková M., Švancara J., Svoboda M. et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (4): 1526–1535. DOI: 10.1111/crj.12700.
- Flaherty K.R., Kolb M., Vancheri C. et al. Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*

- 2018; 52 (2). pii: 1702593. DOI: 10.1183/13993003.02593-2017.
17. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
 18. Flaherty K.R., Brown K.K., Well A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
 19. Khanna D., Albera C. Fischer A. et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J. Rheumatol.* 2016; 43 (9): 1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
 20. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
 21. Yu X., Li X., Wang L. et al. Pulmonary rehabilitation for exercise tolerance and quality of life in IPF patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2019; ID: 8498603. DOI: 10.1155/2019/8498603.
 22. Florian J., Watte G., Teixeira P.J.Z. et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci. Rep.* 2019; 9: 9347. DOI: 10.1038/s41598-019-45828-2.
- Поступила 23.04.20
- ## References
1. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
 2. Skandamis A., Kani C., Markantonis S.L., Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Drug Assess.* 2019; 8 (1): 55–61. DOI: 10.1080/21556660.2019.1597726.
 3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
 4. Avdeev S.N., Chikina S.Y., Nagatkina O.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552 (in Russian).
 5. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
 6. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
 7. Costabel U., Crestani B., Wells A.U., eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ERS Monograph; 2016. DOI: 10.1183/2312508X.erm7116.
 8. Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
 9. Fernández-Fabrellas E., Molina-Molina M., Soriano J.B. et al. Demographic and clinical profile of idiopathic pulmonary fibrosis patients in Spain: the SEPAR National Registry. *Respir. Res.* 2019; 20: 127. DOI: 10.1186/s12931-019-1084-0.
 10. Jo H.E., Glaspole I., Grainge C. et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2). pii: 1601592. DOI: 10.1183/13993003.01592-2016.
 11. Wuyts W.A., Dahlqvist C., Slabbynck H. et al. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Respir. Res.* 2018; 5: e000331. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000331.
 12. Snyder L., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. *Respir. Res.* 2019; 20: 105. DOI: 10.1186/s12931-019-1043-9.
 13. Kaunisto J., Salomaa E.R., Hodgson U. et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (3). pii: 00170-2018. DOI: 10.1183/23120541.00170-2018.
 14. Doubková M., Uher M., Bartoš V. et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis prognostic factors – analysis of the Czech registry]. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155 (4): 22–28 (in Czech).
 15. Doubková M., Švancara J., Svoboda M. et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (4): 1526–1535. DOI: 10.1111/crj.12700.
 16. Flaherty K.R., Kolb M., Vancheri C. et al. Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (2). pii: 1702593. DOI: 10.1183/13993003.02593-2017.
 17. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
 18. Flaherty K.R., Brown K.K., Well A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
 19. Khanna D., Albera C. Fischer A. et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J. Rheumatol.* 2016; 43 (9): 1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
 20. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
 21. Yu X., Li X., Wang L. et al. Pulmonary rehabilitation for exercise tolerance and quality of life in IPF patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2019; ID: 8498603. DOI: 10.1155/2019/8498603.
 22. Florian J., Watte G., Teixeira P.J.Z. et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci. Rep.* 2019; 9: 9347. DOI: 10.1038/s41598-019-45828-2.

Received: April 23, 2020