

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия)

М.С.Нашатырева, И.Н.Трофименко , Б.А.Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – обширная гетерогенная группа нозологий, различных по многим параметрам, но имеющих близкие патофизиологические механизмы развития воспаления и / или фиброза легких. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП), ИЗЛ, связанные с аутоиммунными нарушениями (ассоциированные преимущественно с системной склеродермией (ССД) и ревматоидным артритом (РА)), пневмоконйозы и некоторые другие заболевания могут сопровождаться формированием легочного фиброза (ЛФ), течение которого в ряде случаев прогрессирует на фоне проводимой традиционной противовоспалительной терапии. В настоящее время общепринятые критерии диагностики фиброзирующих и прогрессирующих ИЗЛ отсутствуют, а сведения о частоте этих состояний ограничены. **Целью** исследования явилось изучение структуры фиброзирующих ИЗЛ и частоты прогрессирующего фиброзирующего фенотипа (ПФФ) по данным регистра больных ИЗЛ ($n = 270$), проживающих в Иркутске (Россия). **Материалы и методы.** На 1-м этапе исследования во все лечебные учреждения Иркутска разосланы информационные письма с рекомендациями о направлении на консультацию всех пациентов с ИЗЛ. На 2-м этапе каждый случай ИЗЛ верифицировался коллегиально. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у всех больных ($n = 270$) проанализированы клинико-анамнестические, функциональные и гистологические данные, на основании которых сформирован регистр пациентов с ИЗЛ. Срок наблюдения составил 1–5 лет. **Результаты.** По результатам комплексной оценки по данным КТВР признаки ЛФ выявлены у 104 (38,5 %) пациентов. Фиброзирующее течение отмечено у 100 % больных ИЛФ и ИЗЛ, ассоциированных с ССД, у 90,9 % – с ХГП, у 71,4 % – с НСИП, у 60 % – с РА. ПФФ диагностирован у 61 пациента (22,6 % всех случаев ИЗЛ и 58,6 % – фиброзирующих ИЗЛ). ПФФ отмечен у 100 % пациентов с ИЛФ; 5-летний уровень смертности при ИЗЛ с ПФФ составил 55,5 %. **Заключение.** В случае ПФФ эволюция ИЗЛ утрачивает нозологическую специфичность, приобретая сходство с ИЛФ. Учитывая высокий уровень смертности, с целью своевременного назначения антифибротической терапии необходимо активно и как можно раньше выявлять ПФФ широкого спектра ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз, прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 9 от 29.11.18).

У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия). *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 199–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207

Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia)

Maria S. Nashatyreva, Irina N. Trofimenko , Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

The Interstitial lung diseases (ILD) are a wide heterogeneous group of disorders, different in many parameters, however having similar pathophysiological mechanisms. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP), ILD associated with autoimmune disorders (predominantly systemic sclerosis (SSc ILD) and rheumatoid arthritis (RA ILD), and other diseases may be accompanied by the formation of pulmonary fibrosis. Currently there are no generally accepted criteria for the fibrosing and progressive fibrosing ILD, and the information on the frequency of these conditions is limited. The study **aims** to research the structure of fibrosing ILD and the frequency of the progressive fibrosing phenotype (PFP) according to the register of patients with ILD in Irkutsk, Russia. **Methods.** At the first stage information letters were sent to all medical institutions of Irkutsk with recommendations on all referral patients with ILD for further examination. At the second stage, each ILD case was verified collegially ($n = 270$). All patients' data were analysed in terms of clinical, functional, radiological and histological aspects. A register of ILD patients was formed based on this analysis. The follow-up period was 1 to 5 years. **Results.** According to the results of a comprehensive assessment, HRCT signs of pulmonary fibrosis were detected by 104 patients (38.5%). fibrosing course

was observed in 100% IPF and SSc ILD, in 90.9% of CHP, 71.4% of NSIP and 60% of RA ILD. 61 patients (22.6% of all ILD cases, 58.6% of fibrosing ILD) was diagnosed with PFP. The 5-year mortality for PFP ILD was 55.5%. **Conclusion.** In the case of a PFP development, the evolution of ILD loses its nosological specificity, acquiring similarity with IPF. Due to the high mortality rate, it is necessary to actively identify the progressive fibrosing course of a wide range of ILD and to prescribe an antifibrotic therapy in a timely manner.

Key words: interstitial lung disease; pulmonary fibrosis; progressive-fibrosing interstitial lung disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical review. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation (Protocol No.9, November 29, 2018).

Each patient gave written informed consent to participate in the study.

For citation: Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 199–207 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) охватывают гетерогенную группу диффузных паренхиматозных процессов в легких, характеризующихся воспалением и фиброзом различной степени выраженности [1]. Принципы классификации этих заболеваний неоднократно пересматривались, затрудняя и без того непростую диагностическую работу с пациентами данной категории [2–4]. В настоящее время ИЗЛ представлены > 200 нозологиями, не однородными по этиологии, радиологическим и гистологическим паттернам, прогнозу, но имеющими схожие патофизиологические пути эволюции воспаления и / или легочного фиброза (ЛФ) [5–7].

ЛФ наблюдается при многих ИЗЛ, среди которых идиопатический ЛФ (ИЛФ) представляет классический прогрессирующий фиброзирующий вариант интерстициального поражения легких, характеризующийся быстро прогрессирующим течением заболевания и высокой смертностью [8–10]. Вместе с тем при других распространенных формах ИЗЛ, таких как неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП) и ИЗЛ, связанные с аутоиммунными нарушениями, в частности ИЗЛ, ассоциированные с ревматоидным артритом (РА) и системной склеродермией (ССД) [9, 11], пневмокониозы, также демонстрируются признаки интерстициального ЛФ, который может, как и в случае ИЛФ, прогрессировать или не прогрессировать при этих заболеваниях [12]. При прогрессирующем течении ИЗЛ подразумеваются нарастание фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, снижение функции легких при серийном мониторинге, ухудшение симптомов, качества жизни и ранняя смертность, несмотря на проводимую традиционную противовоспалительную терапию цитостатическими препаратами и / или системными глюкокортикостероидами [7, 9, 10].

Такие варианты течения ИЗЛ все чаще описываются в рамках общей терминологии «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ» или «фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом» [7, 10, 11].

Необходимо отметить, что понятие «прогрессирующее течение ИЗЛ» достаточно длительное время использовалось в клинических исследованиях, однако определения прогрессирования в контексте фиброзирующего фенотипа существенно различались.

До настоящего времени четко сформулированных критериев не представлено [13, 14].

В большинстве клинических исследований у пациентов с ИЗЛ прогрессирование заболевания определялось по снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), измеряемой как изменение от исходного уровня в миллилитрах, или как категориальное изменение (обычно $\geq 10\%$), или как сочетание категориального изменения и смертности.

Определяющим предиктором смерти у пациентов с ИЛФ является снижение ФЖЕЛ [15, 16]. По результатам ретроспективного анализа данных ряда исследований больных ИЛФ продемонстрировано, что у пациентов с абсолютным снижением ФЖЕЛ на 10–15 % риск смерти был более чем в 2 раза выше, чем при снижении ФЖЕЛ < 5 % (отношение рисков (ОШ) — 2,20; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,10–4,37) [16]. По данным других исследований показано, что даже при отсутствии снижения ФЖЕЛ увеличение площади фиброзных изменений по данным КТВР является прогностическим индикатором прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ [17–19].

Прогрессирование ИЗЛ также не исключается при изолированном симптоматическом ухудшении или в сочетании со снижением ФЖЕЛ или прогрессированием фиброза по данным КТВР, но для подтверждения в качестве надежного предиктора исхода прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ требуются дальнейшие исследования [1].

В недавнем исследовании INBUILD (*Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*) использовалось определение прогрессирования, основанное на выполнении ≥ 1 из критериев прогрессирования ИЗЛ, в соответствии с протоколом исследования:

- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ ^{долж.};
- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5 - < 10\%$ ^{долж.} в сочетании с ухудшением респираторных симптомов;
- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5 - < 10\%$ ^{долж.} в сочетании с увеличением распространенности фиброза по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов в сочетании с увеличением распространенности фиброза по данным КТВР [11].

Считается, что при фиброзирующем ИЗЛ, независимо от потенциального этиологического триггера, повторяющиеся циклы повреждения альвеолярного

эпителия и попытки восстановления приводят к постепенному разрушению функциональной паренхимы легких и ее замещению за счет увеличения отложений нефункциональной соединительной ткани (фиброза). Такая потеря функциональных альвеол приводит к необратимому и прогрессирующему фиброобразованию, сопровождаясь дыхательной недостаточностью и ранней смертностью [20, 21].

Так, при сравнении результатов исследований INBUILD и INPULSIS (*Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) у пациентов с ИЛФ продемонстрированы сопоставимые темпы прогрессирования других фиброзирующих ИЗЛ и ИЛФ. Скорректированная средняя скорость снижения показателя ФЖЕЛ в год в исследовании INBUILD ($n = 331$) была аналогична наблюдаемой в исследовании INPULSIS ($n = 423$) ($-192,9$ и $-221,0$ мл в год соответственно; $p = 0,19$). При относительном снижении ФЖЕЛ на 52-й неделе $> 10\%$ (по данным исследований INBUILD и INPULSIS — $48,9$ и $48,7\%$ пациентов соответственно) доля умерших в течение 52 нед. по данным исследований INBUILD и INPULSIS составила $5,1$ и $7,8\%$ соответственно [22].

Учитывая клиническое и патофизиологическое сходство между прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ и ИЛФ, высказано предположение о потенциальной эффективности антифибротической терапии у пациентов этой категории [23].

В последние годы эффективность ингибитора тирозинкиназ нинтеданиба продемонстрирована не только у больных ИЛФ, но и при ИЗЛ, ассоциированных с ССД, и широком спектре других фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом. В исследовании SENSICIS (*Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic Sclerosis*) доказана эффективность нинтеданиба в замедлении скорости снижения показателя ФЖЕЛ в год по сравнению с таковой у больных ССД с интерстициальным поражением легких группы контроля [14]. По результатам исследования III фазы INBUILD показана эффективность нинтеданиба при лечении пациентов объединенной группы с фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом (состоящим из нескольких клинически различных категорий заболеваний, включая ИЗЛ в рамках аутоиммунных ревматологических заболеваний, ХГП, идиопатической НСИП и т. п.) за счет уменьшения ежегодных темпов снижения функции легких через 52 нед. лечения [11].

На сегодняшний день представлений о частоте фиброза легких и его прогрессировании среди пациентов с различными ИЗЛ крайне мало. Современные данные литературы опираются на результаты интервьюирования и опроса врачей, по мнению которых, у $13\text{--}40\%$ пациентов с отдельными ИЗЛ развивается прогрессирующий фиброзирующий фенотип (ПФФ) ИЗЛ, встречающийся в 100% случаев при ИЛФ [24–27]. По данным некоторых исследований, общая оценочная распространенность прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ колеблется в диапазоне $2,2\text{--}20$ на 100 тыс. в Европе [28–30] и 28 на 100 тыс. — в США [31], что, вероятнее всего, является отражени-

ем географической и методологической гетерогенности, использованной для расчета показателей, а не истинными различиями в распространенности [32].

Целью исследования явилось изучение структуры фиброзирующих ИЗЛ и частоты ПФФ по данным регистра больных ИЗЛ, проживающих в Иркутске (Россия).

Материалы и методы

На 1-м этапе формирования проспективного регистра во все лечебные учреждения города были разосланы информационные письма с рекомендациями о направлении на консультацию пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом ИЗЛ или подозрением на ИЗЛ. На 2-м этапе диагноз ИЗЛ у каждого пациента подтвержден при коллегиальном обсуждении с участием 2–3 пульмонологов, имеющих опыт работы с пациентами с ИЗЛ, и рентгенолога, а при необходимости — морфолога, ревматолога, профпатолога и других специалистов.

В регистр были включены больные ($n = 270$: 158 ($58,5\%$) женщин; средний возраст — $58,5$ (46 ; 67) года) различными ИЗЛ.

Все пациенты были разделены на 4 группы согласно актуальной классификации ИЗЛ [3, 4]:

- 1-я группа ($n = 106$) пациенты с ИЗЛ установленной этиологии;
- 2-я группа ($n = 66$) — лица с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП);
- 3-я группа ($n = 74$) — больные саркоидозом;
- 4-я группа ($n = 24$) — пациенты с другими / редкими ИЗЛ.

На консультацию направлены пациенты ($n = 293$) старше 18 лет, 23 из которых не вошли в исследование по причине инфекционных, онкологических и кардиогенных двусторонних изменений в легких.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 9 от 29.11.18).

У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов проанализированы клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные, КТВР- (в т. ч. в рамках динамического наблюдения) и, при наличии, — гистологические данные. Срок динамического наблюдения за пациентами составлял $1\text{--}5$ лет. Периодичность осмотра и обследования оценивалась индивидуально в зависимости от конкретной нозологической формы, степени тяжести и получаемой терапии. На основании полученных данных был сформирован регистр пациентов с ИЗЛ, проживающих в Иркутске.

Выраженность одышки оценивалась по шкале *Modified Medical Research Council* (mMRC), кашель —

по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 — кашель отсутствует, 10 — кашель максимально выражен).

Показатели легочной функции определялись посредством спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария) и пульсоксиметрии (*OxyWatch*, Китай). КТВР легких выполнялась в 100 % случаев. У всех пациентов проводились исследование показателей общего анализа крови, С-реактивного белка, серологический скрининг для исключения системных ревматологических заболеваний, включающий в себя определение ревматоидного фактора, антиядерных антител, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, при необходимости — другие лабораторные маркеры. У 99 (36,7 %) пациентов диагноз верифицирован гистологически. Также выполнялось морфологическое исследование легочной ткани ($n = 73$), медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ) ($n = 12$), кожи ($n = 6$), периферических ЛУ ($n = 4$), гортани / бронхов ($n = 3$) и ЛУ ворот почки ($n = 1$).

ИЗЛ относилось к фиброзирующим по данным КТВР за предшествующие 12 мес. при обнаружении ≥ 10 % ретикулярных изменений в сочетании с тракционными бронхоэктазами и / или «сотовым легким» [11].

ПФФ диагностировался на основании следующих критериев:

- относительное снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 %_{долж.} за предшествующие 24 мес.;
- относительное снижение ФЖЕЛ на 5–10 %_{долж.} в сочетании с ухудшением респираторных симптомов или увеличением площади ЛФ по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов в комбинации с увеличением площади ЛФ по данным КТВР.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью программы *Statistica 12.0* (*Statsoft Inc.*, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1, Q3)) в зависимости от нормальности распределения данных. Для оценки различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных использованы двухвыборочный критерий Стьюдента и тест Манна–Уитни. Для оценки различий между 4 группами сравнения применены критерии Крускала–Уоллиса и χ^2 . Уровень $p < 0,05$ принят как статистически значимый.

Результаты

Пациенты с ИИП были статистически значимо старше больных из других групп, Me возраста составила 67 (61; 75) лет ($p < 0,001$). В 1-й группе незначительно преобладали мужчины — 54 (50,9 %); в остальных группах преобладали женщины — 57 (77,0 %) ($p = 0,002$); абсолютное большинство составили больные саркоидозом в сравнении с пациентами 1-й, 2-й и 4-й групп. У пациентов 1-й и 2-й групп установлен существенно худший функциональный статус (ФЖЕЛ — $74,4 \pm 21,9$ и $78,2 \pm 21,9$ % соответственно). У лиц с саркоидозом

(3-я группа) отмечен существенно более высокий уровень ФЖЕЛ — $92,5 \pm 20,7$ %.

Признаки ЛФ по данным КТВР выявлены у 104 (38,5 %) пациентов, у 61 (22,6 %) из них ИЗЛ соответствовали критериям ПФФ. Наибольшее число пациентов с фиброзирующим ИЗЛ — 58 (54,7 %) отмечено среди больных ИЗЛ с установленными причинами и в группе ИИП — 40 (60,6 %) при абсолютном преобладании пациентов с ИЛФ. Среди пациентов с ИЗЛ с установленными причинами наибольший удельный вес фиброзирующих ИЗЛ отмечен у больных ИЗЛ, ассоциированными с ССД, РА и ХГП — 100, 60,0 и 90,9 % случаев соответственно.

При саркоидозе только у 6 (8,1 %) больных отмечены признаки ЛФ. Необходимо также отметить выраженную внутригрупповую гетерогенность ИИП по частоте встречаемости фиброза легочной ткани, при этом у 77,5 % пациентов данной группы выявлены ИЛФ и НСИП. Так, при ИЛФ — в 100 %, а при НСИП — в 71,4 % случаев наблюдался фиброзирующий легочный процесс, тогда как при организующейся пневмонии случаев фиброзирующего течения заболевания не выявлено (табл. 1).

Пациенты с фиброзирующими ИЗЛ были старше ($61,4 \pm 13,6$ года) больных без признаков фиброза ($53,1 \pm 15,2$ года; $p < 0,001$), среди них преобладали мужчины (55 (51,9 %); $p = 0,006$), тогда как группа больных без признаков фиброза представлена преимущественно женщинами — 114 (68,7 %).

При сравнительной оценке клинической картины у пациентов с фиброзирующими и нефиброзирующими ИЗЛ в первом случае чаще встречались следующие симптомы:

- одышка (94,3 и 68,1 % соответственно; $p < 0,001$);
- кашель (91,5 и 72,3 % соответственно; $p < 0,001$);
- слабость (78,8 и 63,2 % соответственно; $p = 0,007$);
- снижение массы тела (30,7 % и 16,8 %; $p = 0,007$).

У пациентов с фиброзирующими ИЗЛ чаще отмечались табакокурение (46,1 % vs 31,9 %; $p = 0,018$) и профессиональные или бытовые факторы неблагоприятного ингаляционного воздействия (34,6 % vs 22,9 %; $p = 0,03$).

При объективном осмотре симптомы «барабанных палочек» и / или «часовых стекол» в 6 раз чаще наблюдались у лиц с фиброзирующими ИЗЛ (22,1 и 3,6 % соответственно; $p < 0,001$), так же, как крепитация в заднебазальных отделах (80,7 и 18,6 % соответственно; $p < 0,001$).

Функциональный статус пациентов с фиброзирующими ИЗЛ был существенно ниже (снижение ФЖЕЛ у пациентов с фиброзирующим поражением легких — $2,4 \pm 0,8$ л и $71,5 \pm 21,2$ %_{долж.} vs $3,1 \pm 0,9$ л и $87,6 \pm 21,7$ %_{долж.} — при отсутствии признаков фиброза; $p < 0,001$). Дыхательная недостаточность в 2 раза чаще отмечалась при ЛФ по сравнению с нефиброзирующими ИЗЛ (60,6 и 32,5 % соответственно; $p < 0,001$).

За период наблюдения у пациентов с ЛФ отмечена значительно более высокая смертность от всех причин по сравнению с таковой при отсутствии признаков фиброза (46,1 и 11,4 % соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 1
Структура интерстициальных заболеваний легких по данным регистра больных интерстициальными заболеваниями легких, проживающих в Иркутске (Россия)

Table 1
Incidence of interstitial lung disease according to the register of the city of Irkutsk

Вариант ИЗЛ	Всего	ИЗЛ без фиброза, n	Фиброзирующие ИЗЛ, n (%)	ИЗЛ с ПФФ, n (%)
ИЗЛ с установленной этиологией	106	48	58 (54,7)	32 (30,2)
ХГП	22	2	20 (90,9)	16 (72,7)
ИЗЛ, ассоциированные с:				
• СИРЗ (всего)	54	22	32 (59,2)	13 (24,1)
• ССД	13	0	13 (100,0)	5 (38,5)
• РА	20	8	12 (60,0)	4 (20,0)
Другие ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ*	21	14	7 (33,3)	4 (19,0)
Лекарственно-индуцированное ИЗЛ:	17	14	3 (17,6)	1 (5,9)
• другие**	13	10	4 (30,8)	3 (23,1)
ИИП (всего)	66	26	40 (60,6)	26 (39,4)
• ИЛФ	16	0	16 (100,0)	16 (100,0)
• НСИП	21	6	15 (71,4)	5 (23,8)
Неклассифицируемая ИП:	9	4	5 (55,5)	3 (33,3)
• интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками	5	2	3 (60,0)	2 (40,0)
• криптогенная организующаяся пневмония	12	12	0	0
• другие	3	3	0	0
Саркоидоз	74	68	6 (8,1)	3 (4,1)
Другие ИЗЛ:	24	24	0	0
• идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония	9	9	0	0
• лангергансочклеточный гистиоцитоз	5	5	0	0
• лимфангиолейомиоматоз	5	5	0	0
• легочный альвеолярный протеиноз	3	3	0	0
• другие	2	2	0	0

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания; ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; * – интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с анкилозирующим спондилитом, смешанным заболеванием соединительной ткани, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена, дерматополимиозитом и васкулитами; ** – другие интерстициальные заболевания легких включали пневмокониоз, интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека, лимфоцитарная интерстициальная пневмония на фоне общей вариабельной иммунной недостаточности, интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом.

Note: *, interstitial lung diseases associated with ankylosing spondylitis, mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, dermatopolymyositis, and vasculitis; **, other interstitial lung diseases included pneumoconiosis, interstitial lung disease associated with HIV, lymphocytic interstitial pneumonia against common variable immune deficiency, interstitial lung diseases associated with ulcerative colitis.

У 58,6 % пациентов с фиброзирующими ИЗЛ (22,6 % общего числа пациентов с ИЗЛ в регистре) выявлены симптомы прогрессирования. Статистически значимых гендерных и возрастных различий в сравнении с больными ЛФ без признаков прогрессирования не получено ($p = 0,28$). Однако среди лиц с ИЗЛ с ПФФ самая старшая возрастная группа (средний возраст – $74,4 \pm 6,4$ года) представлена пациентами с ИЛФ по сравнению с когортой больных другими ИЗЛ с ПФФ ($58,6 \pm 13,2$ года; $p < 0,001$).

За период наблюдения в 100 % случаев у больных ИЛФ отмечено прогрессирование заболевания с летальным исходом. Кроме того, у пациентов с ИЛФ отмечен самый короткий период наблюдения, отражающий временной интервал от 1-го симптома до смерти ($35,5 (24; 49)$ мес.; $p = 0,01$) по сравнению с другими ИЗЛ с ПФФ (табл. 2).

При выявлении прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ в 100 % случаев больные предъявляли жалобы на одышку и кашель. При оценке одышки по шкале mMRC у пациентов с ИЛФ отмечена большая выраженность респираторных симптомов по сравнению с больными не-ИЛФ ПФФ – $3,6 \pm 0,4$ балла vs $3,3 \pm 0,7$ балла ($p = 0,04$), а при оценке кашля по ВАШ – $8,0 \pm 1,4$ балла vs $6,6 \pm 2,1$ балла ($p = 0,03$). Уровень ФЖЕЛ был сопоставим в обеих группах: $1,7 \pm 0,38$ л ($54,7 \pm 8,6$ %_{долж.}) – среди пациентов с ИЛФ и $1,9 \pm 0,6$ л ($56,6 \pm 15,4$ %_{долж.}) – при других ИЗЛ с ПФФ ($p = 0,33$).

Обращает на себя внимание гетерогенность когорты ПФФ. Так, ИЛФ и ХГП статистически значимо не различаются по таким ключевым параметрам, как выраженность одышки ($p = 0,31$) и кашля ($p = 0,27$), наличию симптома «барабанных палочек» и «часовых

Таблица 2
Клинико-функциональная и компьютерно-томографическая характеристика интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом
Table 2
Clinical, functional, and HRCT characteristics of interstitial lung diseases with progressive fibrosing phenotype

Параметр	ИЛФ	ХГП	ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ	Другие ИИП	p
Число пациентов, n	16	16	13	10	
Симптомы:					
Одышка, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• mMRC, баллы	3,7 ± 0,4	3,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,06
Кашель, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• ВАШ, баллы	8,0 ± 1,3	7,3 ± 1,6	5,8 ± 2,0	5,9 ± 2,4	0,02
Снижение массы тела, n (%)	13 (81,2)	11 (68,7)	7 (53,8)	7 (70)	0,3
Симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», n (%)	10 (62,5)	9 (56,2)	3 (23,1)	4 (40)	0,05
Крепитация, n (%)	16 (100)	16 (100)	11 (84,6)	8 (80)	0,12
Функциональная характеристика, %					
• SpO ₂	84,2 ± 5,5	84 ± 6,8	90,1 ± 5,3	86,5 ± 6,7	0,05
• ФЖЕЛ	54,7 ± 8,6	49,7 ± 15,6	59,9 ± 17,2	61,6 ± 11,9	0,13
КТВР-симптомы, n (%):					
• «сотовое легкое»	13 (81,2)	13 (81,2)	6 (46,1)	7 (70)	0,19
• тракционные бронхоэктазы	16 (100)	8 (50)	11 (84,6)	9 (90)	< 0,001
• ретикулярные изменения	16 (100)	18 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• «матовое стекло»	1 (6,2)	6 (37,5)	5 (38,5)	3 (40)	0,25
• консолидация	0	0	1 (7,7)	2 (20)	0,04
• базальное преобладание	14 (87,5)	9 (56,2)	8 (61,5)	3 (30)	0,04
Течение и исход					
Время от появления симптомов до диагноза, мес.	16 (6;24)	12 (9,5;48)	31 (9;84)	30 (12;48)	0,1
Время от первого симптома до смерти, мес.	35 (24;49)	55 (23;90)	54 (27;57)	83 (36;99)	0,01
Смерть, n (%)	16 (100)	6 (37,5)	5 (38,5)	7 (70)	0,007

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала выраженности одышки; SpO₂ – сатурация крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

стекол» ($p = 0,82$), уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) ($p = 0,98$), ФЖЕЛ ($p = 0,58$), обнаружение паттернов «сотового легкого» ($p = 0,3$) и ретикулярных изменений по данным КТВР, время от появления 1-го симптома до установления диагноза ($p = 0,50$). Период от дебюта заболевания до смерти характеризовался большей продолжительностью для пациентов с ХГП по сравнению с ИЛФ ($p = 0,042$). Отличия затрагивали сферу КТВР-диагностики (тракционные бронхоэктазы реже визуализировались при ХГП ($p < 0,001$), а «матовое стекло» – чаще; $p = 0,04$), а также прогноз заболевания (при ИЛФ летальность составила 100 %, тогда как при ХГП за аналогичный период наблюдения – 37,5 % ($p = 0,004$)). ИЗЛ, ассоциированные с системными иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями (СИРЗ), по сравнению с ИЛФ характеризуются более благоприятным течением по таким параметрам, как выраженность одышки ($p = 0,009$) и кашля ($p = 0,009$), симптомы «барабанных палочек» и «часовых

стекол» ($p = 0,03$), уровень SpO₂ ($p = 0,02$) и показатель смертности ($p = 0,005$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о крайне неблагоприятном течении ИЗЛ с ПФФ, характеризующаясь тяжелыми клинико-функциональными проявлениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью и высоким риском летального исхода. ИЛФ как классическая модель ПФФ характеризуется самым быстрым периодом прогрессирования заболевания и 100%-ной смертностью за 5-летний период наблюдения.

По данным логистического регрессионного анализа показано, что к факторам риска фиброзирующего течения ИЗЛ могут быть отнесены следующие признаки:

- мужской пол (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,2–3,3; $p = 0,004$);
- возраст ≥ 65 лет (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,2–3,3; $p = 0,005$);

- жалобы на одышку в дебюте заболевания (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,3–3,8; $p = 0,002$);
- снижение массы тела (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,2–3,9; $p = 0,006$);
- курение в анамнезе (ОШ — 1,8; 95%-ный ДИ — 1,1–3,0; $p = 0,01$);
- поздняя диагностика — время до установления диагноза ≥ 12 мес. (ОШ — 4,1; 95%-ный ДИ — 2,4–7,1; $p < 0,001$);
- крепитация (ОШ — 18,3; 95%-ный ДИ — 9,8–34,2; $p < 0,001$).

Все перечисленные факторы могут рассматриваться в качестве критериев неблагоприятной эволюции заболевания и требуют настороженности в отношении высокой вероятности формирования ПФФ.

Обсуждение

По результатам анализа структуры ИЗЛ у включенных в регистр пациентов, проживающих в Иркутске ($n = 270$), показано, что интерстициальные поражения характеризуются значительной вариабельностью эволюции в рамках различных нозологий, а признаки фиброзирующего течения отмечены в 38,5 % случаев. В литературе в настоящее время представлены единичные исследования по оценке распространенности фиброзирующих ИЗЛ, которая составляет от 16,34 на 100 тыс. населения [28] до 30,3 на 100 тыс. — среди мужчин и 27,5 на 100 тыс. — среди женщин [31]. Ретроспективная оценка (*post-hoc*-анализ) распространенности ИЗЛ с ПФФ различается от 2,2 до 20 на 100 тыс. населения в Европе и 28 на 100 тыс. — в США [12]. Распространенность ЛФ по данным регистра пациентов, проживающих в Иркутске, составила 22,2 на 100 тыс. населения (взрослое население Иркутска на начало 2020 г. составляло 476 908 человек), в то время как распространенность ПФФ — 13,2 на 100 тыс. населения, что сопоставимо с эпидемиологическими данными, представленными в литературе.

Чаще всего фиброзирующее и прогрессирующее течение ИЗЛ отмечается у больных ИИП (60,6 и 39,4 % соответственно), несколько реже — у пациентов с известной этиологией ИЗЛ (54,7 и 30,2 % соответственно), тогда как среди больных саркоидозом зафиксированы единичные случаи фиброзирующих форм и ПФФ (8,1 и 4,1 % соответственно). Однако при оценке отдельных нозологических форм установлено, что при исключении ИЛФ, для которого характерно 100%-ное прогрессирующее фиброзирующее течение, наиболее часто ПФФ встречается при ХГП — у 72,7 % больных. Данные исследования INBUILD также свидетельствуют о преобладании среди прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ больных ХГП [11]. Кроме того, по результатам сравнительного исследования у пациентов с ИЛФ и ПФФ ХГП продемонстрирован сопоставимый профиль эволюции заболевания и выживаемости пациентов с этими нозологиями [33].

Доля прогрессирующих ИЗЛ, ассоциированных с СИРЗ, составила 24,1 %, среди которых $> 2/3$ больных представлены, как и в исследовании INBUILD [11], двумя нозологиями — ССД и РА. Существенно мень-

шую долю по сравнению с таковой по данным исследования INBUILD, представляют пациенты с НСИП (8,2 % всех ИЗЛ с ПФФ) и неклассифицируемой интерстициальной пневмонией — 4,9 %. Незначительное число лиц с пневмокониозами может быть обусловлено преимущественным ведением пациентов с данной патологией профпатологами.

Необходимо отметить, что ИЛФ как прототип прогрессирующего ЛФ характеризуется самым неблагоприятным прогнозом среди всех ИЗЛ с ПФФ. Так, *Ме* времени от появления первого симптома до смерти составила 35,5 мес., что соответствует литературным данным [34, 35]. За период наблюдения среди больных ИЛФ показатель смертности от всех причин составил 100 %, у пациентов с другими ИЗЛ с ПФФ смертность за период наблюдения составляла от 37,5 % в группе ИЗЛ, ассоциированных с СИРЗ, до 70 % — у больных ИИП. Таким образом, с целью своевременного определения факта прогрессирования заболевания и необходимого изменения терапевтической тактики и в связи с высокими показателями смертности среди больных ПФФ необходим более активный мониторинг пациентов с фиброзирующими ИЗЛ.

Заключение

Эволюция многообразия ИЗЛ у ряда пациентов сопровождается формированием признаков ЛФ, при этом у большинства больных продемонстрировано неблагоприятное течение заболевания с развитием ПФФ. ИЗЛ с ПФФ чаще встречается среди больных ХГП, ИЗЛ на фоне ССД и РА, а также при НСИП и неклассифицируемой интерстициальной пневмонии. Несмотря на различную этиологию и патогенез интерстициального поражения, в случае развития прогрессирующего фиброзирующего течения эволюция заболевания утрачивает свои особенности и характеризуется схожими темпами клинко-функционального прогрессирования, радиологическими проявлениями ЛФ и неблагоприятным прогнозом — без существенных отличий от классической модели ПФФ ИЛФ.

ПФФ характеризуется высоким уровнем смертности в течение 5 лет, что подтверждает необходимость настороженности и активного мониторинга клинко-функционального статуса больных и КТВР-динамики в отношении своевременного выявления прогрессирующего фиброзирующего течения различных ИЗЛ и раннего назначения антифибротической терапии при широком спектре ИЗЛ.

Список сокращений

ВАШ — визуальная аналоговая шкала
 ДИ — доверительный интервал
 ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких
 ИИП — идиопатические интерстициальные пневмонии
 ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
 КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
 ЛУ — лимфатические узлы
 ЛФ — легочный фиброз

НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония
 ОШ — отношение рисков
 ПФФ — прогрессирующий фиброзирующий фенотип
 РА — ревматоидный артрит
 СИРЗ — системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания
 ССД — системная склеродермия
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХГП — хронический гиперчувствительный пневмонит
 Me — медиана
 mMRC (*Modified Medical Research Council*) — шкала выраженности одышки
 SpO₂ — сатурация крови кислородом

Литература / References

- Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
- Ryerson C.J., Collard H.R. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 453–459. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328363f48d.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Valeyre D., Duchenmann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. In: *Respiratory Epidemiology*. ERS; 2014: 79–87. Available at: https://www.researchgate.net/publication/290520994_Interstitial_lung_diseases
- Disayabutr S., Calfee C.S., Collard H.R. et al. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med.* 2015; 13: 245. DOI: 10.1186/s12916-015-0487-0.
- Vasakova M., Poletti V. Fibrosing interstitial lung diseases involve different pathogenic pathways with similar outcomes. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 246–250. Available at: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/3980/3555>
- Kolb M., Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1.
- Nathan S.D., Shlobin O.A., Weir N. et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011; 140 (1): 221–229. DOI: 10.1378/chest.10-2572.
- Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
- Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
- Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
- Spagnolo P., Distler O., Ryerson C.J. et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 143–150. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217230.
- Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. SENSICIS trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
- du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1382–1389. DOI: 10.1164/rccm.201105-0840OC.
- Paterniti M.O., Bi Y., Rekic D. et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (9): 1395–1402. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-458OC.
- Oda K., Ishimoto H., Yatera K. et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 10. DOI: 10.1186/1465-9921-15-10.
- Lee S.M., Seo J.B., Oh S.Y. et al. Prediction of survival by texture-based automated quantitative assessment of regional disease patterns on CT in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (3): 1293–1300. DOI: 10.1007/s00330-017-5028-0.
- Jacob J., Bartholmai B.J., van Moersel C.H.M. et al. Longitudinal prediction of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis using automated CT analysis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1802341. DOI: 10.1183/13993003.02341-2018.
- Chambers R.C., Mercer P.F. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl. 1): S16–20. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201410-448MG.
- Knudsen L., Ruppert C., Ochs M. Tissue remodelling in pulmonary fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2017; 367 (3): 607–626. DOI: 10.1007/s00441-016-2543-2.
- Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.
- Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing Interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the united states estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
- Baughman R.P., Lower E.E. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 2009–2013. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.014.
- Wijnenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (3): 542–549. DOI: 10.1002/art.39971.
- Hoffmann-Vold A.M., Aaløkken T.M., Lund M.B. et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (8): 2205–2212. DOI: 10.1002/art.39166.
- Duchenmann B., Annesi-Maesano I., de Naurois J.C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
- Coults D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Spagnolo P., du Bois R.M., Cottin V. Rare lung disease and orphan drug development. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (6): 479–487. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70085-7.
- Alberti M.L., Malet Ruiz J.M., Fernandez M.E. et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2020; 26 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.007.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv. Ther.* 2018; 35 (5): 724–736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.

Поступила: 16.12.21

Принята к печати: 01.02.22

Received: January 16, 2021

Accepted for publication: February 01, 2022

Информация об авторах / Author Information

Нашатырева Мария Сергеевна — аспирант кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

Maria S. Nashatyreva, Postgraduate Student, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Участие авторов

Нашатырева М.С. — сбор материала, создание и ведение регистра больных ИЗЛ, интерпретация и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи

Трофименко И.Н. — сбор материала, разработка дизайна исследования, написание и доработка текста статьи

Черняк Б.А. — разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Nashatyreva M.S. — data collection, creation and maintenance of the ILD register, interpretation and statistical analysis of the results, writing the text of the article

Trofimenko I.N. — data collection, development of the research design, composition and revision the article

Chernyak B.A. — development of the concept design, editing the text, approval of the final version of the text of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.