

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких у взрослых

Г.Е.Баймаканова¹, Н.Д.Кириченко¹, Н.С.Карнаухов¹, Е.М.Коляго¹, О.Н.Бродская² ✉, И.Н.Бутюгина^{3, 4}, Д.Ю.Грипас², С.К.Уколова²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких (ДИГНКЛ) — редкое малоизученное заболевание, чаще всего поражающее некурящих женщин в возрасте около 60 лет, которое должно учитываться при проведении дифференциальной диагностики резистентной к терапии бронхообструкции в сочетании с очаговыми изменениями и мозаичной воздушностью по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Целью работы явилось обсуждение аспектов клинической и морфологической диагностики, возможностей терапии, оценки прогноза и необходимости динамического наблюдения на примере 55-летней пациентки с ДИГНКЛ. Также представлен краткий обзор научной литературы, посвященной ДИГНКЛ. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются кашель, одышка, стрidor, бронхообструктивный синдром. Диагноз возможно подтвердить только при помощи гистологического и иммуногистохимического исследований. ДИГНКЛ следует рассматривать как часть дифференциальной диагностики у пациентов с длительным кашлем, одышкой неясного генеза и изменениями на КТ ОГК в виде легочных очагов и мозаичной воздушности. Заключение. На примере клинического наблюдения продемонстрированы трудность и важность своевременной диагностики редкого заболевания.

Ключевые слова: легочные нейроэндокринные клетки, клиническое наблюдение, диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких, гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки, данные которой использованы в описании клинического наблюдения, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Баймаканова Г.Е. и соавт., 2024

Для цитирования: Баймаканова Г.Е., Кириченко Н.Д., Карнаухов Н.С., Коляго Е.М., Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Грипас Д.Ю., Уколова С.К. Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких у взрослых. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 559–568. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4313

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in adults

Gulsara E. Baimakanova¹, Natalia D. Kirichenko¹, Nikolai S. Karnaukhov¹, Elena M. Kolyago¹, Olga N. Brodskaya² ✉, Irina N. Butyugina^{3, 4}, Daria Yu. Gripas², Sofia K. Ukolova²

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Diffuse Idiopathic Pulmonary NeuroEndocrine Cell Hyperplasia (DIPNECH) is an understudied rare disease that should be taken into account in the differential diagnosis of therapy-resistant bronchial obstruction combined with focal pulmonary lesions and mosaic attenuation on chest CT.

The aim of this article is to discuss the aspects of clinical and morphological diagnosis, therapeutic options, prognosis assessment, and the need for follow-up using a clinical case as an example. The article describes a clinical case of DIPNECH in a 55-year-old woman, and also provides a brief review of the scientific literature on DIPNECH. DIPNECH is a rare disease that most often affects non-smoking women aged around 60 years. The most frequent clinical manifestations are cough, dyspnea, stridor, and broncho-obstructive syndrome. Only histological and immunohistochemical assays can confirm the diagnosis. DIPNECH should be considered as part of the differential diagnosis in patients with prolonged cough, dyspnea of unclear genesis and changes on chest CT in the form of pulmonary focal lesions and mosaic attenuation. **Conclusion.** The presented clinical case shows the challenges and importance of timely diagnosis.

Key words: pulmonary neuroendocrine cells, clinical case, diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH), histological assay, immunohistochemical assay.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Voluntary written informed consent was obtained from the patient whose data was used in the above clinical case.

© Baimakanova G.E. et al., 2024

For citation: Baimakanova G.E., Kirichenko N.D., Karnaukhov N.S., Kolyago E.M., Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Gripas D.Yu., Ukolova S.K. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in adults. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 559–568 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4313

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких (ДИГНКЛ) — редкое малоизученное заболевание, которое должно учитываться при проведении дифференциальной диагностики резистентной к терапии бронхообструкции в сочетании с очаговыми изменениями и мозаичной воздушностью, выявленными по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

Целью работы явилось обсуждение аспектов клинической и морфологической диагностики, возможностей терапии ДИГНКЛ, оценки прогноза и необходимости динамического наблюдения на примере случая из практики.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 55 лет (индекс массы тела — 32,9 кг / м²) поступила в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на малопродуктивный кашель и одышку, которая привела к снижению толерантности к физическим нагрузкам.

С 1996 г. пациентка наблюдалась по поводу хронического обструктивного бронхита с редкими обострениями. В августе 2018 г. в ходе диспансерного осмотра по результатам рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены изменения по типу мелкоочаговой инфильтрации. На КТ ОГК визуализировались многочисленные очаговые образования в обоих легких. При неоднократных консультациях и обследованиях у фтизиатров исключены типичные и атипичные формы туберкулеза. На амбулаторном этапе в 2018 г. по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены следующие обструктивные изменения:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 48 %_{долж.};
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 60 %_{долж.};
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 67 %_{долж.};
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 75 %_{долж.};
- соотношение DL_{CO} и альвеолярного объема (V_a) — 115 %_{долж.}

Из анамнеза жизни известно, что пациентка проживает в удовлетворительных бытовых условиях, до 2012 г. > 10 лет

содержала попугаев, контакт с плесневыми грибами, курение и профессиональные вредности отрицает.

Выполнено аллергологическое обследование, по результатам которого специфического иммуноглобулина (Ig) Е к бытовым (клещи домашней пыли), эпидермальным (эпителий и шерсть кошки, собаки, эпителий лошади, морской свинки, хомяка, оперение попугая), пыльцевым (пыльца ольхи, березы, лещины, дуба, смеси аллергенов луговых трав, аллергенам ржи, полыни, подорожника), грибковым (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*) аллергенам сенсибилизации не выявлено.

По результатам неоднократных исследований крови на ревматизм в 2018 и 2022 гг. (аутоантитела к экстрагируемому ядерным антигенам — Sm, SS-A, SS-B, PM-B, SSA/Ro-52), антител к гистидин-тРНК-синтетазе (Jo-1), ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), антицентромерным антителам (CENT-B), двуспиральной (нативной) ДНК (dsDNA), *Histones*, *Nucleosomes*, рибосомальному белку Р (*Rib.P-protein*), митохондриям (AMA-M2), негистоновому хромосомному белку Scl-70 (фермент топоизомераза-I молекулярной массой 70 кДа), а также при исследовании специфических IgG к плесневым грибам маркеров системных заболеваний и антител к плесневым грибам не выявлено.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ почек (от 2020 г.) определялись умеренная гепатомегалия и жиросодержащая структура в паренхиме правой почки (ангиомиолипома).

Установлен рабочий диагноз саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) без морфологической верификации; рекомендован прием витамина Е в дозе 400 мг в сутки, беклометазон / формотерол 100 / 6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки. В связи с подозрением на саркоидоз легких определен уровень ангиотензинпревращающего фермента, который составил пределы референсных значений.

В 2021 г. по данным КТ ОГК (рис. 1) в легких на фоне мелкоочаеистого уплотнения интерстиция сохранялись множественные очаги размером до 1,3 см, отмечено также появление феномена мозаичной воздушности, размер ВГЛУ — до 1 см.

В мае—июне 2021 г. во время обследования в пульмонологическом отделении у пациентки выполнена трансбронхиальная биопсия из верхней доли левого легкого. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты перибронхиальной ткани легкого с тонкими межальвеолярными перегородками, расширением части альвеолярных ходов, фибробластическая ткань в стенке респираторной бронхиолы, очаговая лимфоидная инфильтрация, характерные для очагового облитерирующего бронхиолита.



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (фронтальная плоскость; А, В — режим МІР): картина множественных, округлой формы, мягкой тканой плотности объемных образований размером от 0,5 до 1,3 см во всех отделах легких и незначительная мозаичная воздушность

Примечание: МІР (*Maximum Intensity Projection*) — режим максимальной интенсивности изображения.

Figure 1. Computed tomogram of the chest organs (frontal plane; А, В — MIP mode): multiple round shape, soft tissue density bulk formations ranging in size from 0.5 to 1.3 cm in all parts of the lungs together with minor mosaic attenuation

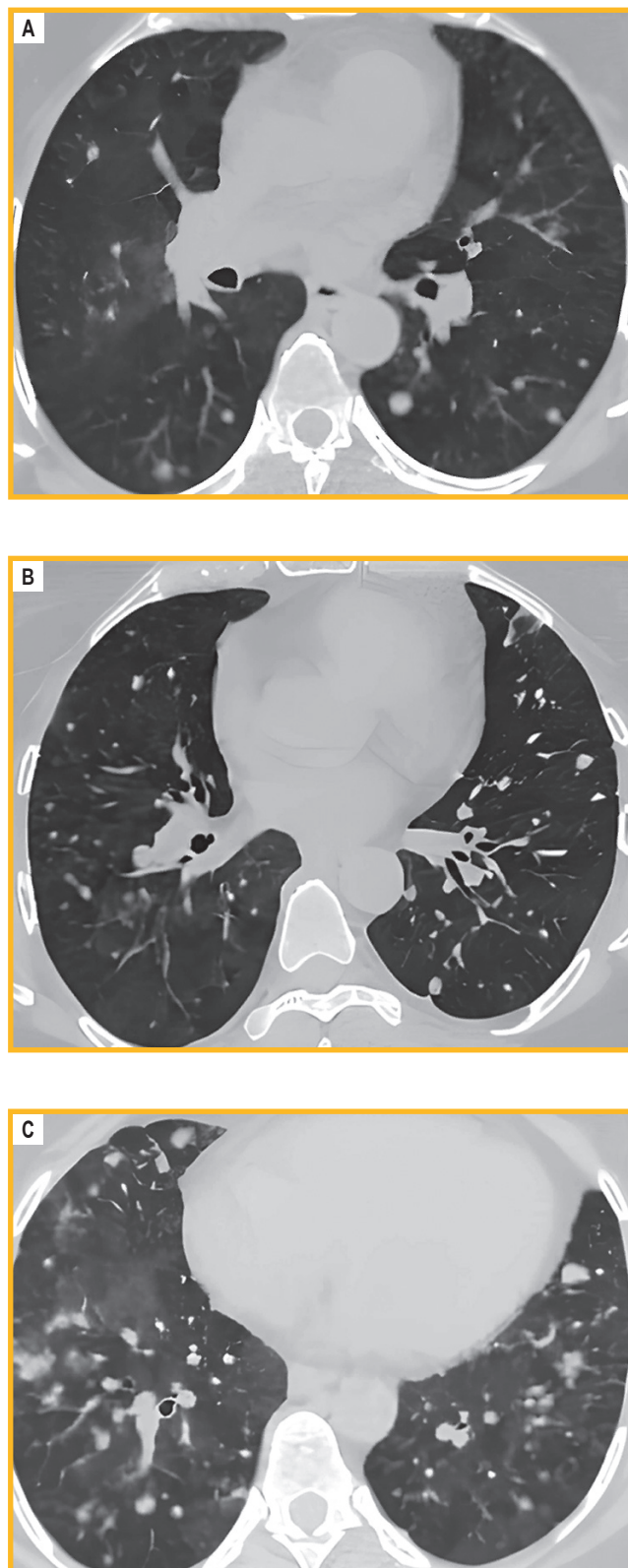


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальная плоскость): картина очагов в легких; при сравнении с результатами 2021 г. определяется небольшое увеличение размера некоторых очагов в легких на 2–3 мм, а также усиление феномена мозаичной воздушности

Figure 2. Computed tomogram of the chest (axial plane): lesions in the lungs; a slight increase in the size of some pulmonary lesions by 2–3 mm and increase in the mosaic attenuation is seen compared to 2021

По данным КТ ОГК от декабря 2022 г. (рис. 2) отмечено нарастание мозаичной воздушности и небольшая отрицательная динамика в виде увеличения некоторых очагов на 2–3 мм.

При поступлении в пульмонологическое отделение состояние удовлетворительное. Грудная клетка — нормостеническая, равномерно участвует в дыхании, перкуторный звук — легочный, дыхание везикулярное, выслушиваются единичные сухие хрипы при форсированном выдохе. Оценка по шкале одышки (*Modified Medical Research Council* — mMRC) — 3 балла, по шкале одышки BORG — 2 балла, частота дыхательных движений — 18 в минуту, периферическая сатурация кислородом (SpO_2) — 97 % на воздухе в покое. Границы сердца не расширены, сердечные тоны приглушены, пульс — 76 в минуту, ритм правильный. Артериальное давление — 140 / 80 мм рт. ст. Неврологических нарушений нет. По остальным органам и системам видимой патологии не выявлено.

По данным лабораторных исследований показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови — в пределах референсных значений. Уровень общего IgE — 1,6 МЕ / мл.

Исследование газов артериальной крови на воздухе в покое:

- pH — 7,390;
- парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) — 40,0 мм рт. ст.;
- парциальное давление кислорода (PaO_2) — 71,0 мм рт. ст.;
- бикарбонат стандартный (HCO_3^-) — 24,3 ммоль / л.

Исследование ФВД:

- ОФВ₁ — 0,62 л (29 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ЖЕЛ — 77,5 %_{долж.};
- ЖЕЛ — 0,80 л (32 %_{долж.});
- ФЖЕЛ — 0,80 л (31 %_{долж.});
- проба с сальбутамолом — отрицательная.

Данные КТ ОГК представлены на рис. 3.

Выполнена диагностическая бронхоскопия с криобиопсией из IV сегмента правого легкого. При проведении исследования у пациентки развился бронхоспазм, при котором потребовался перевод в реанимационное отделение, состояние удалось быстро стабилизировать.

Результаты исследования биопсийного материала представлены на рис. 4.

При микроскопическом исследовании биоптата бронха обнаружено несколько узелков, самый крупный из которых состоял из 100 клеток с эозинофильной цитоплазмой и рисунком хроматина «соль с перцем», фигуры митотического деления и некроз отсутствовали (см. рис. 4А). В прилежащей легочной паренхиме — диспнектаз, участки фиброза.

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании клетки узловых структур экспрессировали цитокератиновые моноклональные антитела (panCK) (выраженная цитоплазматическая реакция), *chromogranin A* (выраженная цитоплазматическая реакция), *synaptophysin* (выраженная цитоплазматическая реакция) (см. рис. 4В, С), антитела к тиреоидному фактору транскрипции-1 (TTF1) (слабовыраженная ядерная реакция в отдельных клетках) и не экспрессировали p40, CD68. Маркер пролиферативной активности (Ki-67) позитивен менее чем в 1 % клеток (см. рис. 4Д).

Дифференциальный диагноз в первую очередь проводился с нейроэндокринной опухолью («опухолью» (*tumors*)), диффузной идиопатической гиперплазией нейроэндокринных клеток, связанной с легочной патологией. Учитывая отсутствие интерстициального поражения легких, размер узелков < 5 мм, отсутствие некроза и митотических фигур, иммунофенотип узелков, их множественный характер и выход одного из узелков за пределы базальной

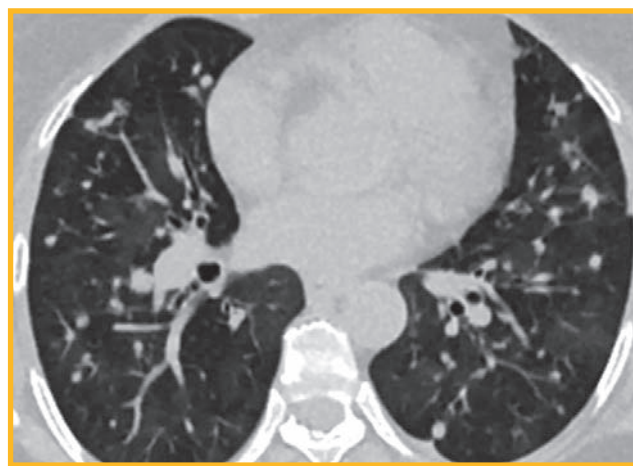


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальная плоскость): в обоих легких на фоне мозаичной воздушности определяются множественные центрилобулярные и перилимфатические округлые очаги с четкими неровными контурами размером 2–15 мм (без динамики), в т. ч. сливающиеся, некоторые из них частично кальцинированные (в S8 справа — 15 × 10 мм, S10 справа — 12 × 10 мм, S3 слева — 12 × 10 мм, S6 слева — 10 × 9 мм; без динамики по сравнению с данными от 01.06.21 и 14.12.22 — 13 × 10, 10 × 9, 11 × 9 и 9 × 8 мм соответственно); также отмечается увеличение размеров остальных очагов. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены (единичные бифуркационные — до 8–10 мм; без динамики)

Figure 3. Computed tomogram of the chest organs (axial plane): multiple centrilobular and perilymphatic rounded foci with clear uneven contours measuring 2 – 15 mm (unchanged), including merging ones, some of them partially calcified, are seen in both lungs (S8 on the right — 15 × 10 mm, S10 on the right — 12 × 10 mm, S3 on the left — 12 × 10 mm, S6 on the left — 10 × 9 mm; unchanged compared to data from 06.01.21 and 12.14.22 — 13 × 10, 10 × 9, 11 × 9 and 9 × 8 mm respectively) against the mosaic attenuation; an increase in the size of the remaining lesions is also noted. Mediastinal lymph nodes are not enlarged (single bifurcation ones — up to 8 – 10 mm; unchanged)

мембраны установлен морфологический диагноз нейроэндокринная «опухолька» в сочетании с гиперплазией нейроэндокринных клеток легкого.

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип в объеме исследованного материала были характерны для ДИГНКЛ.

Обсуждение

ДИГНКЛ — редкое малоизученное заболевание, характеризующее гиперплазией легочных нейроэндокринных клеток Кульчицкого [1]. Легочные нейроэндокринные клетки являются специализированными эпителиальными клетками, которые выстилают трахеобронхиальное дерево и присутствуют одиночно или конгломератами в легких, продуцируют нейрон-специфическую энолазу, нейропептиды и нейраминасы, регулируют холинергическую и неадренергическую нервную систему (3-й тип нервной системы) [2]. С возрастом обычно наблюдается уменьшение количества нейроэндокринных клеток, у взрослого человека их количество составляет примерно 1 % всех эпителиальных клеток.

Точная частота встречаемости нейроэндокринных образований пока не установлена. По данным R.Sami [3] и Z.W.Myint et al. [4] нейроэндокринные опухоли составляют 1–2 % всех опухолей легких. Этиопатоген-

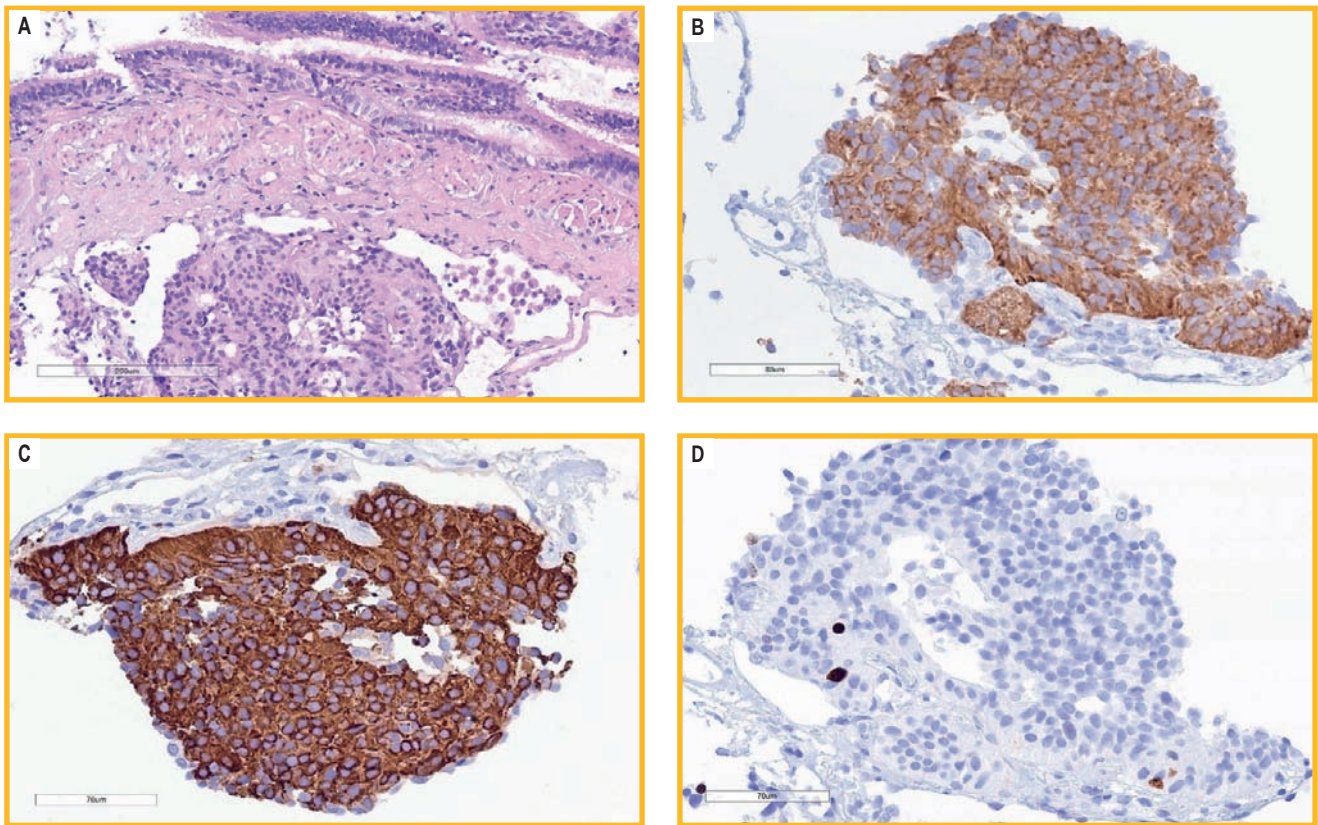


Рис. 4. Морфологическое исследование криобиоптата долевого бронха (автор — Карнаухов Н.С.): А — гистологическое строение одного из узелков; окраска гематоксилином / эозином; $\times 200$; В — иммуногистохимическое исследование с антителами к синаптофизину; $\times 250$; С — иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А; $\times 250$; D — уровень пролиферативной активности. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67; $\times 250$

Figure 4. Morphological assay of cryobiopate of the lobar bronchus (conducted by Karnaukhov N.S.): A, histological structure of one of the nodules; hematoxylin/eosin staining; $\times 200$; B, immunohistochemical assay with anti-synaptophysin antibodies; $\times 250$; C, immunohistochemical assay with anti-chromogranin A antibodies; $\times 250$; D, level of proliferative activity. Immunohistochemical assay with anti-Ki-67 antibodies; $\times 250$

нез ДИГНКЛ до конца не изучен. Выделяются возможные факторы риска развития ДИГНКЛ, такие как инфекции дыхательных путей, курение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), бронхолит, муковисцидоз, токсическое повреждение легких, которые стимулируют пролиферацию легочных нейроэндокринных клеток [4, 5]. Однако для ДИГНКЛ характерно развитие гиперплазии легочных нейроэндокринных клеток без вышеперечисленных факторов риска [6–8].

Описан также возможный механизм развития гиперплазии клеток, обусловленной изменением функционирования mTOR-сигнального пути в легочных нейроэндокринных клетках, регулирующего их пролиферацию, рост и апоптоз по внутриклеточному сигнальному пути, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназы АКТ (PI3K / АКТ). Гипоксическое состояние человека оказывает влияние на функционирование нейроэндокринных клеток, что приводит к их избыточной секреции бомбезина и бомбезиноподобных веществ, при высвобождении которых возникает бронхоконстрикция, чем можно объяснить развитие клинических симптомов, таких как кашель и одышка [4, 9]. Для диагностики ДИГНКЛ применяются КТ ОГК, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ с применением радиофармпрепарата

^{18}F -фтордезоксиглюкоза, соматостатин-рецепторная скintiграфия, а также гистологическое и ИГХ исследования.

ДИГНКЛ характеризуется отсутствием специфических клинических признаков, однако по некоторым данным, наличие резистентного обструктивного синдрома в сочетании с множественными узлами в легких и мозаичной аттенуацией на КТ ОГК подозрительно в отношении ДИГНКЛ [2]. ДИГНКЛ часто ошибочно диагностируется как БА, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ХОБЛ, саркоидоз, туберкулез [9, 10]. Промежуток времени между появлением симптомов и установлением верного диагноза в среднем составляет 9–16 лет [9]. Заболевание чаще всего поражает некурящих женщин европеоидной расы в возрасте 50–70 (60) лет [8, 11, 12]. Основными симптомами заболевания являются хронический непродуктивный кашель, одышка, дистанционные рассеянные хрипы, в 50 % случаев наблюдается бессимптомное течение [1, 5].

В представленном клиническом наблюдении описано типичное течение ДИГНКЛ — длительное наличие обструктивного синдрома с отрицательной динамикой по данным спирометрии и появлением мозаичной воздушности на КТ ОГК, вероятнее всего, отражающей развитие обструкции мелких дыхательных путей, рефрактерное к проводимой

терапии бронхолитическими препаратами и ингаляционным глюкокортикостероидами. Резкое ухудшение состояния пациентки во время процедуры криобиопсии, по-видимому, связано с массивным выбросом биологически активных веществ, ведущим к бронхоспазму.

Описаны клинические наблюдения, когда при ДИГНКЛ не отмечено ни одного из вышеперечисленных признаков. Так, *L. Jin et al.* [6] представлено наблюдение за 54-летним некурящим и 61-летним курящим пациентами, у которых ДИГНКЛ протекал бессимптомно, при этом заболевание диагностировано с помощью КТ ОГК, гистологического и ИГХ исследования. *R. Sami et al.* представлено наблюдение за 38-летним мужчиной [3], единственная жалоба которого была на боли в груди в течение 3 мес., а ДИГНКЛ диагностирована на основании гистологического исследования при открытой биопсии легкого.

Также предполагается возможная связь между развитием ДИГНКЛ и аутоиммунными заболеваниями, опухолями других локализаций. *A. Purdy et al.* [13] представлено клиническое описание ДИГНКЛ у 46-летней женщины, страдающей неспецифическим язвенным колитом. *L. Cabezón-Gutiérrez et al.* [14] описано наблюдение за 67-летней женщиной с ДИГНКЛ и аденокарциномой желудка. ДИГНКЛ диагностирован у двух сестер, что не исключает генетической предрасположенности. *N.N. Alrajhi et al.* [2] описан случай ДИГНКЛ у 55-летней женщины с тимомой и болезнью Крона.

Стоит также отметить, что у пациентки в представленном наблюдении обнаружена ангиомиолипома в правой почке, в генезе которой могут иметь значение изменения функционирования mTOR-сигнального пути, который регулирует пролиферацию, рост и апоптоз клеток.

Диагноз ДИГНКЛ должен быть подтвержден данными морфологического исследования.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2021), ДИГНКЛ — это генерализованная пролиферация рассеянных одиночных клеток, небольших узелков (нейроэндокринных телец) или линейная пролиферация легочных нейроэндокринных клеток, которые могут быть ограничены бронхиальным и бронхиолярным эпителием, а также могут распространяться экстралюминально в виде опухолевых ростков до образования карциноидных опухолей [15]. Карциноидные «опухольки» представляют собой узловатые пролиферирующие нейроэндокринные клетки, обычно с инвазивным характером роста за пределы базальной мембраны размером ≤ 5 мм. Агрегации нейроэндокринных клеток размером ≥ 5 мм, демонстрирующие инвазивный рост, относятся к карциноидным опухолям [16].

K. Patané et al. показано, что у > 60 % пациентов с ДИГНКЛ наблюдаются множественные разнообразно пролиферирующие, соответствующие карциноидным опухолям и «опухолям» [17]. Примечательно, что почти у 50 % пациентов с доказанной ДИГНКЛ при гистологическом исследовании одного и того же образца ткани выявлялись все 3 варианта:

- нейроэндокринная клеточная гиперплазия;
- «опухолька» (*tumorlets*);
- карциноидная опухоль.

Все выявленные карциноидные опухоли соответствовали типичному карциноиду (85 %) и атипичному карциноиду (15 %) [8]. Выявленный спектр изменений позволяет предполагать разные стадии прогрессирования поражений.

Все нейроэндокринные пролиферации при ДИГНКЛ экспрессируют хромогранин А, синаптофизин и CD56, а также менее специфичные антитела к нейрон-специфической энolahе. Экспрессия p53, Ki67 и p16 наблюдается при ДИГНКЛ более последовательно и раньше, чем при реактивной пролиферации нейроэндокринных клеток [17].

При ДИГНКЛ гистологически можно наблюдать спектр других изменений, помимо пролиферации нейроэндокринных клеток. Констриктивный облитерирующий бронхиолит также представляет собой гистологический признак ДИГНКЛ и возникает в результате продукции нейроэндокринными клетками бомбезина. ДИГНКЛ проявляется воспалительным инфильтратом клеток, утолщением стенок и фиброзом дыхательных путей, приводящим к их прогрессирующему сужению и в ряде случаев — полной облитерации просвета. Данные изменения обуславливают феномен мозаичной воздушности на КТ ОГК. *T.Y. Sun et al.* при рентгенологической визуализации у 80 % пациентов с ДИГНКЛ наблюдались двусторонние узелки в легких, у 50 % — мозаичная воздушность, у 26 % — «воздушные ловушки», у 23,3 % — утолщение бронхиальной стенки [8]. Отмечено, что феномен мозаичной воздушности у пациентов с ДИГНКЛ выявлялся более чем в 2 раза чаще, чем у пациентов со вторичными нейроэндокринными пролиферациями. *J.S. Lee et al.* показано, что степень выраженности мозаичной воздушности коррелирует с клинической выраженностью бронхообструктивного синдрома [18]. По данным ФВД у больных ДИГНКЛ выявляются вентиляционные и рестриктивные изменения различного характера, при этом чаще наблюдается нарушение по обструктивному типу, но возможны рестриктивные и смешанные нарушения, гораздо реже изменения вентиляционной способности легких отсутствуют [1, 8].

B.P. Little et al. по результатам КТ, выполненной у пациентов с ДИГНКЛ, в 100 % случаев отмечены множественные узелки в легких размерами 1–34 мм [9]. При анализе всех доступных рентгенологических обследований у данных пациентов задокументировано прогрессирование изменений в легких — увеличение самого большого узла (67 %), увеличение размеров нескольких других узлов (53 %) и появление новых узелковых изменений (53 %).

По данным *T.Y. Sun et al.* у 9 (27,3 %) из 33 пациентов с ДИГНКЛ отмечены признаки прогрессирования карциноидной опухоли [8]. Среднее время рентгенологического прогрессирования составило 3,3 года. При исходном размере узлов < 5 мм, измеренных у каждого пациента, средняя скорость роста составила 0,8 мм в год. Ни у одного из этих пациентов не выявлено и не развилось злокачественное новообразование.

B.P.Little et al. также выявлено, что у пациентов с ДИГНКЛ часто наблюдается медленное увеличение размера и количества узлов, а количество узелков в легких имеет статистически выраженную обратную корреляцию с показателями ФЖЕЛ и ОФВ₁ [9].

Таким образом, можно утверждать, что определение ДИГНКЛ включает в себя все перечисленные гистологические варианты, а изменение размера образований при рентгенологической визуализации и трансформация гистологических характеристик пролифераций представляют собой различные стадии данного заболевания.

Согласно критериям ВОЗ (2021), диагноз ДИГНКЛ может быть основан на морфологических или клинических характеристиках (характерная симптоматика), результатах рентгенологических исследований (мозаичная воздушность, двусторонние узелки, возникающие без идентифицируемой причины, в отличие от вторичных реактивных нейроэндокринных пролифераций / опухолей).

У представленной пациентки выявлены как клинико-рентгенологические проявления ДИГНКЛ, так и характерные морфологические и ИГХ-признаки. Различные размеры образований в легких по данным КТ ОГК и пролиферация нейроэндокринных клеток за пределы базальной мембраны в гистологическом препарате соответствуют диагнозу ДИГНКЛ.

Ввиду неоднородного и диффузного характера поражения трахеобронхиального дерева при ДИГНКЛ хирургическая биопсия легкого принята в качестве «золотого стандарта» диагностики, т. к. позволяет получить достаточное количество клеток для исследований [2, 13]. Бронхоскопическая криобиопсия — это относительно новый метод, демонстрирующий свою эффективность при диагностике патологий бронхолегочной системы. Продемонстрированы высокая диагностическая ценность метода и качество получаемых биоптатов для гистологической и молекулярной диагностики. Оборудование для проведения исследования обычно состоит из консоли, криогена и криозонда. Консоль предоставляет данные о криодавлении, температуре на кончике криозонда и длительности применения. Криогены представляют собой закись азота или двуокись углерода, температура которых составляет от -70 до -89 °C и даже -196 °C. За счет воздействия низких температур осуществляется адгезия тканей к криозонду, затем происходит оттаивание и размораживание гистологического образца. Диагностическая ценность образцов, полученных при криобиопсии, составляет 65–95 %, т. к. позволяет получить образцы тканей большего размера, меньше повреждений из-за раздавливания, образцы хорошо сохраняются для проведения гистологических, молекулярных и генетических исследований. [19]. По данным большинства исследований по криобиопсии показано, что размер образцов достигал 9,2 мм [20].

Осложнения после проведения исследования, как правило, представлены пневмотораксом, пневмотораксом или кровоизлиянием от легкой до умеренной степени, которые купируются преимущественно с помощью отсасывания, инстилляцией адреналина

или холодного физиологического раствора или надувания эндобронхиального баллона. В редких случаях развиваются пневмонии, бронхоспазм. При этом число случаев развития пневмоторакса и кровоизлияний сопоставимо с таковым при щипцовой биопсии.

Таким образом, криобиопсия представляет собой метод исследования высокой диагностической ценности при невысоком уровне осложнений и летальности.

По данным большинства публикаций, для получения легочной ткани использовались открытая или торакоскопическая биопсия легкого [21], однако в иностранной литературе найдено лишь 1 описание о применении криобиопсии для диагностики ДИГНКЛ [22].

При терапии ДИГНКЛ возможно применение аналогов соматостатина (октреотид — аналог короткого действия), сандостатин — аналог длительного действия) в сочетании с глюкокортикостероидами и бронходилататорами [4, 12]. Соматостатин — это пептидный гормон, обладающий противоопухолевой активностью. Он имеет 5 рецепторов, в легочных нейроэндокринных клетках к нему обнаружены рецепторы 2-го и 5-го типов, при связывании с которыми происходит активация протеин-тирозинфосфатазы, которая подавляет ERK1/2, PI3K АКТ, синтазу оксида азота и циклический гуанозинмонофосфат-зависимую протеинкиназу, что приводит к снижению клеточной пролиферации, ангиогенеза, усилению апоптоза и, следовательно, угнетению пролиферации легочных нейроэндокринных клеток. В качестве альтернативной медикаментозной терапии могут применяться ингибиторы mTOR-сигнального пути — эверолимус или сиролимус [13].

При тяжелом течении ДИГНКЛ с наличием прогрессирующих опухолей легких возможно проведение хирургического лечения в виде резекции очагов, трансплантации легких [4, 5].

При ведении больных с ДИГНКЛ внимание акцентируется на уменьшении выраженности респираторных симптомов и контроле над потенциальным прогрессированием заболевания. При установлении диагноза примерно в 50 % случаев у пациентов уже выявлена синхронная нейроэндокринная опухоль [13], при которой ухудшается прогноз и требуется другая тактика ведения и лечения [23]. Риск метастатического распространения ДИГНКЛ низок [5], в редких случаях может развиваться метастазирование в лимфатические узлы, надпочечники [24]. Описан случай [10] тяжелого течения ДИГНКЛ с метастазами в печень у 60-летней женщины, у которой развился сепсис. Пациентам с ДИГНКЛ рекомендуется пожизненное наблюдение [5] с проведением КТ ОГК каждые 12 мес. [8].

Заключение

Таким образом, ДИГНКЛ — редкое и малоизученное заболевание, которое чаще всего поражает некурящих женщин в возрасте 60 лет, длительно страдающих непродуктивным кашлем. ДИГНКЛ характеризуется

отсутствием специфических признаков, однако сочетание мозаичной воздушности и очагов по данным КТ ОГК позволяют заподозрить данное состояние, но подтвердить диагноз возможно лишь по результатам гистологического и ИГХ исследований.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрированы не только трудности дифференциальной диагностики у пациентки с изменениями в легких по данным КТ ОГК в виде множественных очагов и мозаичной перфузии, длительное время страдающей кашлем и одышкой, плохо отвечающей на терапию бронходилататорами, но и важность современных методов исследований, таких как криобиопсия легкого, позволяющих верифицировать диагноз.

Литература

- O'Brien C., Duignan J.A., Gleeson M. et al. Quantitative airway assessment of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) on CT as a novel Biomarker. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (12): 3096. DOI: 10.3390/diagnostics12123096.
- Alrajhi N.N., Paramasivam M.P., Alboukai A.A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: unusual presentation. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (2): 161–163. DOI: 10.4103/atm.ATM_159_18.
- Sami R., Mahzoni P., Rezaei M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in a young man with hypoxia: a case report and review of the literature. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 560–562. DOI: 10.23750/abm.v90i4.7413.
- Myint Z.W., McCormick J., Chauhan A. et al. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung*. 2018; 196 (5): 577–581. DOI: 10.1007/s00408-018-0149-z.
- Al-Toubah T., Grozinsky-Glasberg S., Strosberg J. An update on the management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021; 22 (4): 28. DOI: 10.1007/s11864-021-00828-1.
- Jin L., Wang Z., Qi X. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): e13806. DOI: 10.1097/MD.00000000000013806.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (11): 1628–1638. DOI: 10.5858/2009-0583-rar.1.
- Sun T.Y., Hwang G., Pancirer D. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2101058. DOI: 10.1183/13993003.01058-2021.
- Little B.P., Junn J.C., Zheng K.S. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 215 (6): 1312–1320. DOI: 10.2214/AJR.19.22628.
- Flint K., Ye C., Henry T.L. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with liver metastases. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (6): e228536. DOI: 10.1136/bcr-2018-228536.
- Wu Y., Zhang K., Wu W. et al. Rare diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: one case report and literature review. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9 (12): 7657–7661. DOI: 10.21037/tcr-20-1783.
- Almquist D.R., Ermani V., Sonbol M.B. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: DIPNECH. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (4): 255–261. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000776.
- Purdy A., Ido F., Stahlnecker D. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): a case of indolent pulmonary nodules diagnosed with robotic-assisted navigational bronchoscopy. *Case Rep. Pulmonol.* 2021; 2021: 6312296. DOI: 10.1155/2021/6312296.
- Cabezón-Gutiérrez L., Khosravi-Shahi P., Palka-Kotłowska M. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review of the literature and a single-center experience. *Cureus*. 2019; 11 (9): e5640. DOI: 10.7759/cureus.5640.
- Mireskandari M., Abdirad A., Zhang Q. et al. Association of small foci of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with adenocarcinoma of the lung. *Pathol. Res. Pract.* 2013; 209 (9): 578–584. DOI: 10.1016/j.prp.2013.06.019.
- Benson R.E., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S. et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics*. 2013; 33 (6): 1631–1649. DOI: 10.1148/rgr.336135506.
- Patané K., Lucchelli J., Fernandez M. et al. [Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia/tumorlets]. *Medicina (B. Aires)*. 2022; 82 (1): 154–158. Available at: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n1/1669-9106-medba-82-01-154.pdf> (in Spanish).
- Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J. Comput. Assis. Tomogr.* 2002; 26 (2): 180–184. DOI: 10.1097/00004728-200203000-00003.
- Simon M., Simon I., Tent P.A. et al. Cryobiopsy in lung cancer diagnosis – a literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (4): 393. DOI: 10.3390/medicina57040393.
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Трансбронхиальная криобиопсия легкого. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 69–72. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_69.pdf
- Ramirez R.A., Cass A.S., Das S. et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. *Transl. Lung Cancer Res.* 2022; 11 (12): 2567–2587. DOI: 10.21037/tlcr-22-415.
- Sauer R., Griff S., Blau A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2017; 11 (1): 95. DOI: 10.1186/s13256-017-1254-y.
- Alves A.P., Barroso A., Dias M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a clinical case. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (3): 001422. DOI: 10.12890/2020_001422.
- Marcelis S., Snoeckx A., Jerjir N. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): an underrecognized cause of multiple lung nodules and mosaic perfusion pattern. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106 (1): 103. DOI: 10.5334/jbsr.2918.

Поступила: 26.05.23
Принята к печати: 17.10.23

References

- O'Brien C., Duignan J.A., Gleeson M. et al. Quantitative airway assessment of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) on CT as a novel Biomarker. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (12): 3096. DOI: 10.3390/diagnostics12123096.
- Alrajhi N.N., Paramasivam M.P., Alboukai A.A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: unusual presentation. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (2): 161–163. DOI: 10.4103/atm.ATM_159_18.
- Sami R., Mahzoni P., Rezaei M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in a young man with hypoxia: a case report and review of the literature. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 560–562. DOI: 10.23750/abm.v90i4.7413.
- Myint Z.W., McCormick J., Chauhan A. et al. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung*. 2018; 196 (5): 577–581. DOI: 10.1007/s00408-018-0149-z.
- Al-Toubah T., Grozinsky-Glasberg S., Strosberg J. An update on the management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021; 22 (4): 28. DOI: 10.1007/s11864-021-00828-1.
- Jin L., Wang Z., Qi X. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): e13806. DOI: 10.1097/MD.00000000000013806.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (11): 1628–1638. DOI: 10.5858/2009-0583-rar.1.
- Sun T.Y., Hwang G., Pancirer D. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progres-

- sion to carcinoid tumour. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2101058. DOI: 10.1183/13993003.01058-2021.
9. Little B.P., Junn J.C., Zheng K.S. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 215 (6): 1312–1320. DOI: 10.2214/AJR.19.22628.
 10. Flint K., Ye C., Henry T.L. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with liver metastases. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (6): e228536. DOI: 10.1136/bcr-2018-228536.
 11. Wu Y., Zhang K., Wu W. et al. Rare diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: one case report and literature review. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9 (12): 7657–7661. DOI: 10.21037/tcr-20-1783.
 12. Almqvist D.R., Ernani V., Sonbol M.B. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: DIPNECH. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (4): 255–261. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000776.
 13. Purdy A., Ido F., Stahlnecker D. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): a case of indolent pulmonary nodules diagnosed with robotic-assisted navigational bronchoscopy. *Case Rep. Pulmonol.* 2021; 2021: 6312296. DOI: 10.1155/2021/6312296.
 14. Cabezon-Gutiérrez L., Khosravi-Shahi P., Palka-Kotłowska M. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review of the literature and a single-center experience. *Cureus.* 2019; 11 (9): e5640. DOI: 10.7759/cureus.5640.
 15. Mireskandari M., Abdirad A., Zhang Q. et al. Association of small foci of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with adenocarcinoma of the lung. *Pathol. Res. Pract.* 2013; 209 (9): 578–584. DOI: 10.1016/j.prp.2013.06.019.
 16. Benson R.E., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S. et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1631–1649. DOI: 10.1148/rg.336135506.
 17. Patané K., Lucchelli J., Fernandez M. et al. [Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia/tumorlets]. *Medicina (B. Aires).* 2022; 82 (1): 154–158. Available at: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n1/1669-9106-medba-82-01-154.pdf> (in Spanish).
 18. Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J. Comput. Assis. Tomogr.* 2002; 26 (2): 180–184. DOI: 10.1097/00004728-200203000-00003.
 19. Simon M., Simon I., Tent P.A. et al. Cryobiopsy in lung cancer diagnosis – a literature review. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (4): 393. DOI: 10.3390/medicina57040393.
 20. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. [Transbronchial lung cryobiopsy]. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2018; (1): 69–72. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2018_69.pdf (in Russian).
 21. Ramirez R.A., Cass A.S., Das S. et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. *Transl. Lung Cancer Res.* 2022; 11 (12): 2567–2587. DOI: 10.21037/tlcr-22-415.
 22. Sauer R., Griff S., Blau A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2017; 11 (1): 95. DOI: 10.1186/s13256-017-1254-y.
 23. Alves A.P., Barroso A., Dias M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a clinical case. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (3): 001422. DOI: 10.12890/2020_001422.
 - Marcelis S., Snoeckx A., Jerjir N. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): an underrecognized cause of multiple lung nodules and mosaic perfusion pattern. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106 (1): 103. DOI:

Received: May 26, 2023

Accepted for publication: October 17, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна — д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Gulsara E. Baimakanova, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Кириченко Наталья Дмитриевна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: n.kirichenko@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>)

Natalia D. Kirichenko, Pulmonologist, Pulmonology Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: n.kirichenko@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-8553>)

Карнауков Николай Сергеевич — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>)

Nikolai S. Karnaukhov, Candidate of Medicine, Head of the Pathology Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>)

Коляго Елена Максимовна — врач-онколог отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: elenakolyago@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>)

Elena M. Kolyago, Oncologist, Chemotherapy Department, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: elenakolyago@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN-код: 8394-5765)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN code: 8394-5765)

Бутюгина Ирина Николаевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения города Москвы; научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Pulmonologist, Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Грипас Дарья Юрьевна — студентка VI курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 452-37-52; e-mail: dagripas@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-0864>)

Daria Yu. Gripas, VI year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (985) 452-37-52; e-mail: dagripas@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-0864>)

Уколова Софья Кирилловна — студентка VI курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 415-88-81; e-mail: sofia.ukolova888@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-3437>)

Sofia K. Ukolova, VI year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (910) 415-88-81; e-mail: sofia.ukolova888@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-3437>)

Участие авторов

Баймаканова Г.Е. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Кириченко Н.Д. — сбор и обработка материала

Карнауков Н.С. — сбор и обработка материала

Коляго Е.М. — сбор и обработка материала

Бродская О.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста

Бутюгина И.А. — сбор и обработка материала

Грипас Д.Ю. — сбор и обработка материала, написание текста

Уколова С.К. — сбор и обработка материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Baimakanova G.E. — concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

Kirichenko N.D. — collection and processing of the material

Karnaukhov N.S. — collection and processing of the material

Kolyago E.M. — collection and processing of the material

Brodskaya O.N. — concept and design of the study, collection and processing of the material, text editing

Butyugina I.A. — collection and processing of the material

Gripas D.Yu. — collecting and processing of the material, writing the text

Ukolova S.K. — collecting and processing of the material, writing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.