https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903

Check for updates

Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните

Н.В.Трушенко [1, 2] ✉, А.М.Николенко [1], О.А.Суворова [1], С.Н.Авдеев [1, 2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является воспалительным иммуноопосредованным интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), которое развивается в ответ на повторные ингаляционные воздействия различных низкомолекулярных соединений у восприимчивых лиц. Согласно последним рекомендациям, выделяются нефибротический (нфГП) и фибротический (фГП) фенотипы ГП, при этом фГП ассоциирован с прогрессированием и худшим прогнозом. Дифференциальная диагностика ГП может быть сложной, при этом требуется тщательный сбор анамнеза заболевания, мультидисциплинарное обсуждение клинических и рентгенологических данных, оценка лимфоцитоза бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и результатов гистопатологического исследования. Дифференцировать ГП от других ИЗЛ, в т. ч. фГП от идиопатического легочного фиброза, может быть непросто, поскольку клинические, рентгенологические и гистопатологические признаки ГП весьма вариабельны и схожи с признаками других ИЗЛ. **Целью** обзора явилась систематизация имеющихся данных о предикторах ГП для использования их в диагностике. **Заключение.** Установление диагноза имеет решающее значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. Для диагностики ГП, прогнозирования его развития и течения могут использоваться такие показатели, как генетические предикторы, биомаркеры сыворотки крови и БАЛЖ. Ряд биомаркеров, такие как лимфоцитоз БАЛЖ и специфические преципитирующие IgG-антитела, уже широко используются в клинической практике. Другие показатели находятся на этапе исследований и могут быть в будущем внедрены в рутинное обследование пациентов с ГП.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, предикторы, биомаркеры, генетика, бронхоальвеолярный лаваж, диагностика, прогноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Трушенко Н.В., Николенко А.М., Суворова О.А., Авдеев С.Н. Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните. *Пульмонология.* 2024; 34 (6): 896–903. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903

Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis

Natalya V. Trushenko [1, 2] ✉, Alexandra M. Nikolenko [1], Olga A. Suvorova [1], Sergey N. Avdeev [1, 2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

[2] 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

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an inflammatory immune-mediated interstitial lung disease that develops in response to repeated inhalation exposures to various low molecular weight compounds in susceptible individuals. The current guidelines distinguish non-fibrotic and fibrotic phenotypes of HP, with fibrotic HP associated with progression and worse prognosis. The differential diagnosis of HP can be complex and requires careful history-taking, multidisciplinary discussion of clinical and radiological findings, evaluation of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage (BAL), and histopathological examination. Differentiating HP from other interstitial lung diseases (ILDs), including fibrotic HP from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), can be difficult, as the clinical, radiological, and histopathological features of HP are highly variable and similar to those of other ILDs. **The aim** of this review is to systematize the available evidence on predictors of HP for the use in diagnosis. **Conclusion.** Making the diagnosis is crucial for selecting treatment strategies and prognosis. Indicators such as genetic predictors, serum biomarkers, and BAL can be used to diagnose HP, predict its development and course. Several biomarkers, such as BAL lymphocytosis and specific IgG – precipitating antibodies, are already widely used in clinical practice. Other indicators are still under investigation and may be implemented in the routine patient evaluation in the future.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, predictors, biomarkers, genetics, bronchoalveolar lavage, diagnosis, prognosis.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Trushenko N.V. et al., 2024

For citation: Trushenko N.V., Nikolenko A.M., Suvorova O.A., Avdeev S.N. Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Pul’monologiya*. 2024; 34 (6): 896–903 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – это иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), вызванное ингаляционным воздействием низкомолекулярных соединений и возникающее у восприимчивых лиц [1]. Оценка распространенности ГП затруднена и зависит от географических, экологических условий (сельскохозяйственной и промышленной среды) и наличия факторов риска. В Европе распространенность ГП колеблется от 0,3 до 0,9 на 100 тыс. и доходит до 54,6 на 100 тыс. в группах риска [2, 3]. Клиническая картина и течение заболевания зависят от типа антигена, продолжительности экспозиции и индивидуальных факторов риска организма [4]. Дифференциальная диагностика ГП может быть сложной, при этом требуются тщательный сбор анамнеза заболевания, мультидисциплинарное обсуждение клинических и рентгенологических данных, оценка лимфоцитоза бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и результатов гистопатологического исследования. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных специалистов (*The American College of Chest Physicians* – CHEST), диагноз ГП может быть уверенно установлен у пациентов с выявленной экспозицией антигена и типичной картиной ГП по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения [5]. Однако примерно у 60 % пациентов выявить антиген не удается, несмотря на тщательно собранный анамнез [4]. Дифференцировать ГП от других ИЗЛ может быть непросто, поскольку клинические, рентгенологические и гистопатологические признаки ГП весьма вариабельны и схожи с признаками других ИЗЛ.

В настоящее время в соответствии с текущими международными рекомендациями ГП подразделяется на фибротический (фГП) и нефибротический (нфГП) фенотипы [4, 5]. Фенотип ГП играет важную роль для прогноза и лечения, т. к. фГП ассоциирован с прогрессированием клинических симптомов, функциональных нарушений, снижением качества жизни и худшим прогнозом [6]. Также фГП имеет много общих черт с другими легочными фиброзами (ЛФ), в результате фГП может ошибочно диагностироваться как идиопатический ЛФ (ИЛФ), особенно в случаях отсутствия данных о воздействии антигена [7]. Установление диагноза имеет решающее значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. Исключение дальнейшего контакта с выявленным антигеном и рассмотрение вопроса о проведении иммуносупрессивной терапии играют значимую роль при ведении пациентов с фГП, в то время как при ИЛФ необходимо раннее назначение антифибротической терапии [4, 8–10].

К факторам, ассоциированными с прогрессированием заболевания и снижением выживаемости, относятся невозможность устранить провоцирующий антиген, пожилой возраст, мужской пол и курение в анамнезе [4, 11]. Высокий лимфоцитоз при анализе БАЛЖ связан с лучшим прогнозом, т. к. преимущественно обнаруживается у пациентов с нфГП [12]. Такие КТ-признаки, как «сотовое легкое» и тракционные бронхоэктазы ассоциированы с худшей выживаемостью, а «воздушные ловушки» и мозаичная картина являются благоприятными признаками [11]. Снижение таких показателей, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) или диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), отражают прогрессирование заболевания и ассоциированы с повышением уровня смертности у пациентов с ГП [12–14]. Важно отметить, что несмотря на выявление факторов риска прогрессирования, течение заболевания у отдельного пациента остается в значительной степени непредсказуемым, поэтому необходимо выявление новых предикторов для прогнозирования развития заболевания.

Целью данного обзора является обобщение сведений о генетических предикторах, биомаркерах сыворотки крови и БАЛЖ при ГП, которые могут использоваться для диагностики и прогнозирования течения данного заболевания.

Сывороточные биомаркеры

Специфические преципитирующие IgG-антитела (преципитины) против известных антигенов, вызывающих ГП, обнаруживаются в сыворотке крови в течение нескольких лет. Они являются маркерами воздействия антигенов на организм, а не самого заболевания. Их отсутствие в сыворотке не исключает ГП, но при определенных условиях при их выявлении подтверждается диагноз. *M.Raulf et al.* обновлены референсные значения для 32 специфических IgG-антител против многих антигенов ГП с целью повышения чувствительности данного анализа сыворотки крови [15]. *T.Shirai et al.* оценивалась значимость теста на специфические IgG-антитела к птицам для скрининга и диагностики ГП у пациентов, имеющих контакт с пуховыми одеялами, а также видами птиц, отличными от голубиных, воробьиных и попугаев. Специфичность определения IgG к антигенам птиц составила 73–80 %. Чувствительность данного теста была наибольшей у пациентов, занимающихся разведением птиц (голубь, попугай) – 83 %, но для пациентов, имеющих контакт с пометом диких птиц или пуховыми одеялами, чувствительность теста оказалась относительно низкой – 43–59 % [16].

Макрофагальные воспалительные белки-1 (*macrophage inflammatory proteins*, MIP-1), известные также как хемокины С–С, действуют через рецепторы клеточной мембраны, связанные с G-белками (CCR1, 3, 5), экспрессируемыми лимфоцитами и макрофагами. Они обладают хемотаксическим и провоспалительным действием, способствуют поддержанию гомеостаза [17]. Считается, что Th1 и Th2 играют ключевую роль в фиброгенезе [18]. *L.Barrera et al.* выявлена прямая зависимость между усилением активности Th2 и активацией фибротических процессов у пациентов с хроническим ГП [19]. CCL17 представляет собой цитокин Th2, продуцируемый преимущественно эпителиальными клетками [20]. CCL17 и лиганд CCR4 способствуют развитию ЛФ, индуцируя инфильтрацию альвеолярных макрофагов и клеток Th2 [21]. Также повышенный уровень CCL17 в БАЛЖ был ассоциирован с плохими исходами у пациентов с ИЛФ [22].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Y.Miyazaki et al. исследованы Th2-медиаторы, в частности CCL17, у пациентов с хроническим ГП во время обострений. Установлено, что CCL17 в сыворотке крови является прогностическим маркером обострений заболевания [23]. В исследовании *Y.Nukui et al.* CCL17 изучался в связи с интерферон-γ-индуцибельным хемокином CXCL9. У пациентов с хроническим ГП и ухудшением функциональных показателей отмечались более низкие концентрации CXCL9 в сыворотке крови и более высокие концентрации CCL17по сравнению с таковыми у лиц со стабильным ГП [24].

M.Watanabe et al. зафиксирована гиперэкспрессия мРНК CCL15 в легких у пациентов с хроническим ГП и установлена значимая роль CCL15 в патогенезе фиброза при хроническом ГП, в то время как его участие в патогенезе / развитии ИЛФ ограничено. Таким образом, CCL15 можно использовать как биомаркер для диагностики хронического ГП, а также для дифференциальной диагностики ИЛФ и ГП [25].

Фиброз легких связан с аномальным накоплением белков внеклеточного матрикса и неконтролируемой дифференцировкой легочных фибробластов в коллагенсекретирующие миофибробласты [26].

Матриксные металлопротеиназы (*matrix metalloproteinases* – MMPs) относятся к семейству цинк-зависимых матриксинов, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и регуляции различных медиаторов, таких как факторы роста, цитокины и хемокины [27]. *I.O.Rosas et al.* обнаружено повышение уровня нескольких MMPs в легких у пациентов с ИЛФ и предложено использовать MMP7 и MMP1 для дифференциальной диагностики между ИЛФ и другими хроническими заболеваниями легких, включая хронический ГП [28]. Экспрессия MMP28 повышена в эпителии легких у больных ИЛФ, поэтому MMP28 также рассматривается как биомаркер, позволяющий отличить фиброз, не связанный с ИЛФ [29]. Кроме того, полиморфизм генов *MMP1 rs7125062* и *MMP2 rs11646643* ассоциирован с риском развития ГП и снижением ФЖЕЛ [30].

Периостин – белок из семейства фасциклинов – также участвует в фиброзирующих процессах [31]. *G.Takayama et al.* сообщается, что периостин секретируется фибробластами легких в ответ на Th2-цитокины, интерлейкин (IL)-4, IL-13 и способствует формированию субэпителиального фиброза у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких [32]. Периостин участвует в развитии ЛФ при ИЛФ, его концентрация в сыворотке крови при ИЛФ выше, чем при других идиопатических интерстициальных пневмониях, включая ГП [33]. *Y.Nukui et al.* продемонстрировано, что сывороточный периостин можно использовать и как прогностический биомаркер при фГП [24].

Некоторые белки высвобождаются альвеолярными пневмоцитами II типа после их повреждения, например *Krebs von den Lungen* 6 (KL-6) и сурфактантные белки A и D (*surfactant proteins*-A, -D – SP-A, SP-D) [34]. Таким образом, повышенная концентрация KL-6 соответствует степени обширного альвеолярного повреждения, что в свою очередь может быть использовано для оценки активности ИЗЛ. Развитие фибротического процесса является одним из основных патологических механизмов повреждения альвеолярных эпителиальных клеток. Быстрое повышение концентрации KL-6 указывает на необходимость ранней дифференциации фГП и нфГП [35]. *H.Ohnishi et al.* сравнивались уровни KL-6, SP-D и SP-A при фибротических ИЗЛ, сделано предположение, что KL-6 является лучшим сывороточным маркером для этих заболеваний [36].

T.Okamoto et al. впервые показана корреляция между сывороточными концентрациями KL-6, SP-D и лимфоцитозом БАЛЖ при хроническом ГП. Предполагается, что при повреждении и последующей регенерации альвеолоцитов при ГП повышаются сывороточные концентрации KL-6 и SP-D. Также продемонстрировано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови при хроническом ГП была значительно выше во время обострений, чем за 1 мес. до обострения [33]. По результатам метаанализа *J.He et al.* показано, что в целом у больных ГП экспрессия KL-6 значительно выше, чем у здоровых лиц [37]. *S.Sánchez–Díez et al.* показано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови была достоверно выше у пациентов с фГП по сравнению с таковой у лиц с нфГП. Кроме того, установлена обратная зависимость концентрации KL-6 в сыворотке крови с показателями общей емкости легких и DL_{CO} [38].

N.Lanzarone et al. показана прямая корреляция между лимфоцитозом БАЛЖ и концентрацией KL-6 в БАЛЖ при хроническом ГП. Концентрация KL-6 в БАЛЖ коррелировала с наличием КТ-признака «матового стекла» и центрилобулярных узелков [39].

Также предполагается, что онкомаркер CA 15-3 может быть использован для оценки прогноза и ответа на лечение у пациентов с ГП. Показано, что увеличение концентрации CA 15-3 в сыворотке крови является предиктором снижения показателей функции легких у пациентов с ГП, а снижение его концентрации ассоциируется с лучшей выживаемостью [40].

Хитиназоподобный белок YKL-40, секретируемый макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками, также рассматривается как один из биомаркеров фибротических заболеваний легких [41, 42]. *X.Long et al.* при исследовании уровня YKL-40 в сыворотке крови и БАЛЖ у пациентов с ГП обнаружена корреляция между повышенной концентрацией YKL-40 в сыворотке крови и исходными показателями DL_{CO} и предложено использовать сывороточный YKL-40 в качестве прогностического биомаркера у больных ГП [43].

Биомаркеры бронхоальвеолярной лаважной жидкости

T.Takemura et al. показано, что лимфоцитарная инфильтрация при ГП встречается значительно чаще, чем при ИЛФ [44]. *V.Tzilas et al.* отмечено, что даже небольшой лимфоцитоз (> 20–25 %) в БАЛЖ должен быть настораживающим фактором в отношении ГП и быть основанием для поиска этиологического фактора [45].

N.Adderley et al. установлено, что лимфоцитоз БАЛЖ при ГП и ИЛФ составил 42,8 и 23,1 % соответственно, а специфичность и чувствительность лимфоцитоза в БАЛЖ > 20 % – 68,1 и 64,8 % соответственно [46]. Повышенное число клеток и лимфоцитоз в БАЛЖ сохраняются и у пациентов с фГП [47]. Лимфоцитоз БАЛЖ > 30 % выявлен *M.Sobiecka et al.* у 60 % пациентов с фГП и ни у одного – из пациентов с ИЛФ. Установлено, что вероятность диагноза ГП существенно увеличивается у пациентов более молодого возраста и при наличии таких факторов, как отсутствие курения в анамнезе, выявленная экспозиция провоцирующим антигеном, более низкий уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, более высокие показатели общего числа клеток и лимфоцитоза в БАЛЖ. Также были выбраны оптимальные значения отсечения для дифференциальной диагностики фГП от ИЛФ: 15×10^6 – для общего числа клеток и 21 % – для лимфоцитоза БАЛЖ (чувствительность – 80 и 75 %; специфичность – 59 и 93 % соответственно) [47]. По результатам онлайн-опроса методом Дельфи с участием экспертов ($n = 45$) по ИЗЛ из 14 стран, подавляющим большинством уровень лимфоцитоза в БАЛЖ > 40 % оценен как «важный» для диагностики хронического ГП, уровень 30–39 % отнесен к «серой» зоне (не соответствует консенсусу), а 20–29 % – как не заслуживающий внимания [48].

M.Heron et al. обнаружена более высокая экспрессия ранних (CD69) и поздних (VLA-1, HLA-DR) маркеров активации и более низкая экспрессия костимулирующей молекулы CD28 на лимфоцитах БАЛЖ у больных ГП, что свидетельствует о пролонгированной активации лимфоцитов, связанной с постоянным локальным воздействием антигенов при этом заболевании [49].

Естественные Т-киллеры (*Natural Killer T-cells* – NKT) могут быстро высвобождать цитокины, модулируя Th1/Th2-баланс и подавляя иммунный ответ. *A.Tøndell et al.* установлено более высокое процентное содержание NKT-клеток в БАЛЖ у больных хроническим ГП по сравнению с таковым у больных саркоидозом и здоровых лиц, что свидетельствует о причастности NKT-клеток к процессу иммунизации [50]. *O.Sokhatska et al.* предлагается использовать NKT для дифференциальной диагностики хронического ГП и ИЛФ [51].

M.Girard et al. оценен уровень супрессивных функций Т-регуляторных (Treg) клеток при хроническом ГП. Дефектная функция Treg-клеток, возможно, вызванная повышенной продукцией IL-17, является следствием неадекватных иммунных реакций, возникающих при хроническом ГП [52].

N.Lanzarone et al. показана прямая корреляция между лимфоцитозом БАЛЖ и концентрацией KL-6 в БАЛЖ при хроническом ГП. Предполагается, что KL-6 в БАЛЖ отражает альвеолярное повреждение на фоне CD8-зависимого воспаления и может служить биомаркером активности заболевания. Концентрация KL-6 в БАЛЖ коррелировала с распространенностью «матового стекла» и центрилобулярных очагов при ГП [39].

Генетические предикторы

В развитии ГП принимают участие многочисленные гены, включая гены защиты хозяина (*MUC5B, ATP11A*), клеточно-клеточной адгезии (*DSP*), поддержания длины теломер (*TERC*) и других функций (*FAM13A, IVD*). Среди них важно выделить гены, ассоциированные с развитием фГП, – *MUC5B, DSP, IVD* и *TERC* [53].

B.Ley et al. по результатам исследования 2 распространенных однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИЛФ (MUC5B rs35705950 и TOLLIP rs5743890), и длины теломер в лейкоцитах периферической крови, а также оценки их связи с риском развития хронического ГП, выживаемостью, клиническими, рентгенологическими и гистологическими характеристиками, обнаружено, что у пациентов с ГП, как и при ИЛФ, частота минорных аллелей MUC5B была значительно выше, в отличие от неминорных аллелей TOLLIP [54]. Установлено, что короткая длина теломер ассоциируется с развитием ЛФ, наличием сот и тракционных бронхоэктазов, а также со снижением выживаемости в группе пациентов с ГП. Предполагается, что MUC5B rs35705950 и дисфункция теломер предрасполагают к развитию ремоделирования и ЛФ при ГП, что в свою очередь приводит к плохому исходу. Однако ассоциации между минорными аллелями TOLLIP rs5743890 и развитием фиброза, а также снижением выживаемости при ГП не обнаружено [55].

Теломераза – это фермент обратной транскриптазы, который добавляет повторы TTAGGG к концам хромосом в процессе репликации клеток. Укорочение длины теломер происходит вследствие мутаций в белковом компоненте теломеразы (теломеразная обратная транскриптаза, *telomerase reverse transcriptase* – TERT) и компоненте теломеразной РНК (*telomerase RNA component* –TERC) [56, 57]. Мутации в белковом компоненте фермента являются наиболее распространенными среди лиц с семейным ЛФ и встречаются у ≈15 % больных родственников [58]. У пациентов с семейной интерстициальной пневмонией обнаружены мутации в дискерине и TRF1-взаимодействующем белке-2 [59]. Продемонстрировано, что мутации в генах *RTEL1* и *PARN* также связаны с укорочением длины теломер и семейным ЛФ [60, 61]. Ген *RTEL1* кодирует белок, содержащий N-концевую геликазу, которая разматывает теломерные Т-петли в процессе репликации ДНК. PARN участвует в поли-(А)-специфическом созревании РНК TERC и поддержании длины теломер [62].

Укорочение длины теломер ассоциировалось с рентгенологическими и гистопатологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии [55]. В исследовании *C.A.Newton et al.* не выявлено статистически значимых различий в гистопатологической картине у пациентов с разными генетическими мутациями. Таким образом, мутация в 1 из 6 генов, связанных с укорочением теломер, является предиктором развития прогрессирующего ЛФ и снижения выживаемости [63].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

B.Ley et al. установлено, что больные ГП с мутациями в генах, связанных с укорочением теломер, отличаются худшей выживаемостью и быстрым прогрессированием заболевания (особенно при наличии мутаций в генах *TERT, RTEL1* и *PARN*). Предполагается, что персистирующее воспаление при ГП является фактором риска ускорения жизненного цикла клеток альвеолярного эпителия, что способствует укорочению теломер в этих клетках, а у предрасположенных лиц приводит к элементам ремоделирования легких и фиброзу [54].

Данные о возможной роли человеческих лейкоцитарных антигенов (*human leukocyte antigens* – HLA) в предрасположенности к фибротическим заболеваниям легких противоречивы. *C.Freitas et al.* показано, что полиморфизмы HLA-A*02 и HLA-DRB1*14, как правило, связаны с повышенным риском развития фГП [64]. *A.Camarena et al.* выявлена связь между HLA-DRB1*1305 и DQB1*0301 и восприимчивостью к развитию ГП [65]. При ГП выявлена более высокая частота аллелей HLA-DR3, HLA-DQ3 и антигенов локусов HLA-A, HLA-B и HLA-C. Также у больных ГП выявлено увеличение частоты встречаемости следующих аллелей HLA-DRB1*04:07, DRB1*04:05, DRB1*11:01 и DRB1*13:01 [66, 67]. Частота аллеля HLA-DRB1*03:01 была значительно повышена в группе пациентов с ГП и повышенными сывороточными аутоатителами, кроме этого, аллель HLA-DRB1*03:01 ассоциировался с увеличением риска летального исхода при ГП (отношение шансов – 5,9; 95%-ный доверительный интервал – 1,05–33,05; $p = 0,043$) [67].

Однонуклеотидные полиморфизмы (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) – это явление вариации последовательности ДНК, связанное с изменением одного нуклеотида. В связи с развитием ЛФ у некоторых больных ГП исследуются однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с ИЛФ. Аллели генетических маркеров SP, SNPs и гаплотипы сами по себе и / или через их взаимодействие могут способствовать развитию ГП. SFTPA1 rs1136451 ассоциирован с повышенным риском, тогда как SFTPA1 rs1136450 и SFTPB rs1130866 – с пониженным риском ГП [53].

Гены низкомолекулярных протеосом (*proteasome subunit beta* – PSMB) кодируют субъединицы протеосомы, мультимерного ферментного комплекса, который расщепляет белки до пептидов для их презентации главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* – MHC) I класса. Повышенная частота генотипа PSMB8 KQ у больных ГП выявлена *A.Camarena et al.* [65].

Гены транспортеров, ассоциированных с процессингом антигенов (*transporter associated with antigen processing* – TAP), расположенные в области MHC II класса, играют важную роль в транспорте пептидов через мембрану эндоплазматического ретикулума для сборки молекул MHC I класса. *A.Aquino-Galvez et al.* у больных ГП отмечено достоверное снижение частоты аллеля Pro-661 (CCA), генотипа Asp-637/Asp-637 и гаплотип [Val-333 (GTC), Val-458 (GTG), Gly-637 (GGC), Pro-661 (CCA)]. Результаты работы свидетельствуют о связи полиморфизмов гена *TAP1* с риском развития ГП и подчеркивают роль MHC в развитии этого заболевания [68].

Частота генотипа TNF-α G/G, ассоциированного с низкой продукцией TNF-α, была достоверно выше у пациентов с нфГП по сравнению с лицами с фГП и контрольной группы. Кроме того, у этих пациентов достоверно чаще встречался аллель G, в то время как у больных фГП преобладал аллель A [64].

Заключение

Таким образом, на текущий момент очевидны перспективы и практическая направленность научных исследований, посвященных поиску оптимальных биомаркеров для своевременной диагностики и оценки прогноза при различных ИЗЛ и ГП в частности. Ряд биомаркеров, такие как лимфоцитоз БАЛЖ и IgG-антитела, уже вошли в клиническую практику, однако для включения других тестов в рутинное обследование пациентов с ГП требуется продолжение исследовательской работы.

Литература / References

1. Barnes H., Troy L., Lee C.T. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022; 77 (2): 442–453. DOI: 10.1111/all.15017.
2. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
3. Morell F., Villar A., Ojanguren I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed)*. 2021; 57 (2): 87–93. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
4. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
5. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160 (2): e97–156. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.066.
6. Salisbury M.L., Gu T., Murray S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest*. 2019; 155 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
7. Morell F., Villar A., Montero M.Á. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2013; 1 (9): 685–694. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
9. Marinescu D.C., Raghu G., Remy-Jardin M. et al. Integration and application of clinical practice guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2022; 162 (3): 614–629. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.013.
10. Xaubet A., Molina-Molina M., Acosta O. et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol*. 2017; 53 (5): 263–269. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.12.011.
11. Dasgupta S., Bhattacharya A., Abhijit R.D. et al. Risk factors associated with mortality in hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med*. 2022; 16 (7): 801–811. DOI: 10.1080/17476348.2022.2100352.

12. Wang P., Jones K.D., Urisman A. et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017; 152 (3): 502–509. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.011.
13. Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L. et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018; 73 (4): 391–392. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210035.
14. Ojanguren I., Morell F., Ramón M.A. et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2019; 74 (5): 944–952. DOI: 10.1111/all.13692.
15. Raulf M., Joest M., Sander I. et al. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo J. Int*. 2019; 28 (6): 192–203. DOI: 10.1007/s40629-019-0099-x.
16. Shirai T., Tanino Y., Nikaido T. et al. Utility of budgerigar/pigeon/parrot-specific IgG antibody with ImmunoCAP® in bird-related hypersensitivity pneumonitis caused by other bird species and duvet. *Respir. Investig*. 2023; 61 (4): 520–526. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.05.001.
17. Maurer M., von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2004; 36 (10): 1882–1886. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.10.019.
18. Agostini C., Siviero M., Semenzato G. Immune effector cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 1997; 3 (5): 348–355. DOI: 10.1097/00063198-199709000-00006.
19. Barrera L., Mendoza F., Zuñiga J. et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (1): 44–55. DOI: 10.1164/rccm.200701-093OC.
20. Sekiya T., Miyamasu M., Imanishi M. et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J. Immunol*. 2000; 165 (4): 2205–2213. DOI: 10.4049/jimmunol.165.4.2205.
21. Belperio J.A., Dy M., Murray L. et al. The role of the Th2 CC chemokine ligand CCL17 in pulmonary fibrosis. *J. Immunol*. 2004; 173 (7): 4692–4698. DOI: 10.4049/jimmunol.173.7.4692.
22. Shinoda H., Tasaka S., Fujishima S. et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2009; 78 (3): 285–292. DOI: 10.1159/000207617.
23. Miyazaki Y., Tsutsui T., Inase N. Treatment and monitoring of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2016; 12 (9): 953–962. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1182426.
24. Nukui Y., Yamana T., Masuo M. et al. Serum CXCL9 and CCL17 as biomarkers of declining pulmonary function in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. PLoS One. 2019; 14 (8): e0220462. DOI: 10.1371/journal.pone.0220462.
25. Watanabe M., Horimasu Y., Iwamoto H. et al. C-C motif chemokine ligand 15 may be a useful biomarker for predicting the prognosis of patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2019; 98 (3): 212–220. DOI: 10.1159/000500576.
26. Nogueira R., Melo N., Novais E. et al. Hypersensitivity pneumonitis: antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*. 2019; 25 (2): 97–108. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003.
27. Pardo A., Barrios R., Gaxiola M. et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 161 (5): 1698–1704. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9907065.
28. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*. 2008; 5 (4): e93. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050093.
29. Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
30. Santiago-Ruiz L., Buendía-Roldán I., Pérez-Rubio G. et al. MMP2 polymorphism affects plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2 levels, and correlates with the decline in lung function in hypersensitivity pneumonitis positive to autoantibodies patients. *Biomolecules*. 2019; 9 (10): 574. DOI: 10.3390/biom9100574.
31. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin in inflammation and allergy. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74 (23): 4293–4303. DOI: 10.1007/s00018-017-2648-0.
32. Takayama G., Arima K., Kanaji T. et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 118 (1): 98–104. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
33. Okamoto T., Fujii M., Furusawa H. et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med*. 2015; 109 (12): 1576–1581. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.10.005.
34. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Investig*. 2012; 50 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.
35. Kinoshita F., Hamano H., Harada H. et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir. Med*. 2004; 98 (11): 1131–1137. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.04.003.
36. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K. et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (3): 378–381. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134.
37. He J., Zhang J., Ren X. Krebs von den lungen-6 as a clinical marker for hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1041098. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1041098.
38. Sánchez-Díez S., Munoz X., Ojanguren I. et al. YKL-40 and KL-6 levels in serum and sputum of patients diagnosed with hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2022; 10 (9): 2414–2423. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.031.
39. Lanzarone N., Gentili F., Alonzi V. et al. Bronchoalveolar lavage and serum KL-6 concentrations in chronic hypersensitivity pneumonitis: correlations with radiological and immunological features. *Intern. Emerg. Med*. 2020; 15 (7): 1247–1254. DOI: 10.1007/s11739-020-02281-8.
40. Moll S.A., Wiertz I.A., Vorselaars A.D.M. et al. Change in serum biomarker CA 15-3 as an early predictor of response to treatment and survival in hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2020; 198 (2): 385–393. DOI: 10.1007/s00408-020-00330-9.
41. Lee C.G., Da Silva C.A., Dela Cruz C.S. et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Ann. Rev. Physiol*. 2011; 73: 479–501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250.
42. Lee C.G., Dela Cruz C.S., Herzog E. et al. YKL-40, a chitinase-like protein at the intersection of inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185 (7): 692–694. DOI: 10.1164/rccm.201202-0203ED.
43. Long X., He X., Ohshimo S. et al. Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (2): 1501924. DOI: 10.1183/13993003.01924-2015.
44. Takemura T., Akashi T., Kamiya H. et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012; 61 (6): 1026–1035. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x.
45. Tzilas V., Tzouvelekis A., Bouros E. et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur. Respir. J*. 2019; 54 (5): 1901144. DOI: 10.1183/13993003.01144-2019.
46. Adderley N., Humphreys C.J., Barnes H. et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J*. 2020; 56 (2): 2000206. DOI: 10.1183/13993003.00206-2020.
47. Sobiecka M., Szturmowicz M., Lewandowska K.B. et al. Bronchoalveolar lavage cell count and lymphocytosis are the important discriminators between fibrotic hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (5): 935. DOI: 10.3390/diagnostics13050935.
48. Morisset J., Johannson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.
49. Heron M., Claessen A.M., Grutters J.C. van den Bosch J.M. T-cell activation profiles in different granulomatous interstitial lung diseases – a role for CD8+CD28(null) cells? *Clin. Exp. Immunol*. 2010; 160 (2): 256–265. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04076.x.
50. Tøndell A., Rø A.D., Børset M. et al. Activated CD8+ T cells and natural killer T cells in bronchoalveolar lavage fluid in hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung*

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Dis. 2015; 31 (4): 316–324. Available at: *https://www.researchgate.net/publication/270963855_Activated_CD8_T_cells_and_natural_killer_T_cells_in_bronchoalveolar_lavage_fluid_in_hypersensitivity_pneumonitis_and_sarcoidosis*
51. Sokhatska O., Padrão E., Sousa-Pinto B. et al. NK and NKT cells in the diagnosis of diffuse lung diseases presenting with a lymphocytic alveolitis. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12890-019-0802-1.
52. Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 632–639. DOI: 10.1183/09031936.00055210.
53. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217693.
54. Ley B., Torgerson D.G., Oldham J.M. et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 200 (9): 1154–1163. DOI: 10.1164/rccm.201902-0360OC.
55. Ley B., Newton C.A., Arnould I. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir. Med*. 2017; 5 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
56. Tsakiri K.D., Cronkhite J.T., Kuan P.J. et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (18): 7552–7557. DOI: 10.1073/pnas.0701009104.
57. Armanios M.Y., Chen J.J.L., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2007; 356 (13): 1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa066157.
58. Diaz de Leon A., Cronkhite J.T., Katzenstein A.L.A. et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10680. DOI: 10.1371/journal.pone.0010680.
59. Kropski J.A., Mitchell D.B., Markin C. et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest*. 2014; 146 (1): e1–7. DOI: 10.1378/chest.13-2224.
60. Stuart B.D., Choi J., Zaidi S. et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47 (5): 512–517. DOI: 10.1038/ng.3278.
61. Kannengiesser C., Borie R., Ménard C. et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 474–485. DOI: 10.1183/09031936.00040115.
62. Moon D.H., Segal M., Boyraz B. et al. Poly(A)-specific ribonuclease (PARN) mediates 3'-end maturation of the telomerase RNA component. *Nat. Genet.* 2015; 47 (12): 1482–1488. DOI: 10.1038/ng.3423.
63. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
64. Freitas C., Lima B., Melo N. et al. Distinct TNF-alpha and HLA polymorphisms associate with fibrotic and non-fibrotic subtypes of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2021; 29 (Suppl. 4): S63–69. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.08.013.
65. Camarena A., Aquino-Galvez A., Falfán-Valencia R. et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 889–894. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.01.014.
66. Falfán-Valencia R., Camarena A., Pineda C.L. et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir. Med.* 2014; 108 (1): 211–217. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.004.
67. Buendía-Roldán I., Santiago-Ruiz L., Pérez-Rubio G. et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 1901380. DOI: 10.1183/13993003.01380-2019.
68. Aquino-Galvez A., Camarena A., Montaño M. et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp. Mol. Pathol*. 2008; 84 (2): 173–177. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.01.002.

Поступила: 22.11.23
Принята к печати: 24.04.24
Received: November 22, 2023
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-0685-4133)*

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Clinical Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: *http://orcid. org/0000-0002-0685-4133)*

Николенко Александра Михайловна – аналитик Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8299-0025*)

Alexandra M. Nikolenko, Analyst, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8299-0025*)

Суворова Ольга Александровна – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-9661-7213*)

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-9661-7213*)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*)

Участие авторов

Трушенко Н.В. – разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации
Николенко А.М. – подбор материалов для обзора, анализ материала, написание и редактирование текста
Суворова О.А. – подбор материалов для обзора, анализ материала, написание и редактирование текста
Авдеев С.Н. – разработка концепции статьи и ее подготовка, редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Trushenko N.V. – development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication
Nikolenko A.M. – selection of studies for the article, analysis of the material, writing the text
Suvorova O.A. – selection of studies for the article, analysis of the material, writing the text
Avdeev S.N. – development of the concept of the article and preparation for the review, editing the text, approval of the final version for publication
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/