

Динамика уровней матричных металлопротеиназ и сурфактантных белков сыворотки крови у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Е.В.Болотова¹ ✉, Ю.Г.Юркова^{1,2}, И.В.Гилевич^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Для изучения лабораторных маркеров прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ) предложено множество биомаркеров, но наиболее изученными являются матричные металлопротеиназы (ММП)-1, -7 и -9, а также сурфактантные белки А и D (SP-A и SP-D). Целью исследования являлось изучение уровней ММП-1, -7 и -9, а также сурфактантных белков SP-A и SP-D при диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и гиперчувствительного пневмонита (ГП) и соотношения данных показателей с критериями ПЛФ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с интерстициальными заболеваниями легких ($n = 65$). Проведен анализ данных компьютерной томографии, спирометрии и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). ПЛФ устанавливался на основании критериев диагностики Американского торакального общества (2022). Количественное определение уровня SP-A сыворотки крови выполнено с помощью наборов *Cloud-Clone Corp.* (Китай), уровней SP-D и ММП-7 – при помощи наборов RDS (США), уровней ММП-1 и ММП-9 – с помощью наборов *RayBiotech* (США) на иммуноферментном анализаторе *Hydro Flex* (TECAN, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. **Результаты.** Выявлена связь повышенных показателей ММП-7 и SP-D при ГП с критериями ПЛФ. Статистически значимых различий между значениями ММП-7 при ИЛФ и ГП с ПЛФ ($9,03 \pm 3,1$ и $8,47 \pm 2,61$ нг / мл соответственно; $p = 0,42$), а также SP-D ($34,51 \pm 6,12$ нг / мл – при ИЛФ, и $33,22 \pm 8,91$ нг / мл – при ГП с ПЛФ; $p = 0,45$) не выявлено. Обнаружена отрицательная корреляция между повышением уровней SP-D и ММП-7 с форсированной жизненной емкостью легких и DL_{CO} в течение 1 года. **Заключение.** Повышение уровня ММП-7 и SP-D в сыворотке крови возможно рассматривать в качестве маркеров для диагностики ПЛФ при ГП на раннем этапе.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий легочный фиброз, биомаркеры, лабораторная диагностика, металлопротеиназы, SP-D.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22).

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке администрации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

© Болотова Е.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Гилевич И.В., Шульженко Л.В. Динамика уровней матричных металлопротеиназ и сурфактантных белков сыворотки крови у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 686–693. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-686-693

Changes in the serum level of matrix metalloproteinases and surfactant proteins in patients with hypersensitivity pneumonitis

Elena V. Bolotova¹ ✉, Yulia G. Yurkova^{1,2}, Irina V. Gilevich^{1,2}, Larisa V. Shul'zhenko^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

The most studied biomarkers of progressive pulmonary fibrosis (PPF) are matrix metalloproteinases (MMP) types 1, 7 and 9 and surfactant proteins A and D (SP-A and SP-D). **The aim** was to study the levels of MMP-1, MMP-7, MMP-9, SP-A and SP-D in the context of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP) and the relationship of these indicators with the PPF criteria. **Methods.** The study

included 65 patients with ILD. Analysis of computed tomography (CT) scans, spirometry, and lung diffusion capacity data were performed. PPF was established based on the diagnostic criteria of the American Thoracic Society (2022). Quantitative determination of serum SP-A levels was performed using Cloud-Clone Corp. kits. (China), SP-D and MMP-7 levels using RDS kits (USA), MMP-1 and MMP-9 levels using RayBiotech kits (USA) on the Hydro Flex enzyme immunoassay (TECAN, Austria). Statistical data processing was performed using Statistica 10.0 software. **Results.** A relationship between elevated MMP-7 and SP-D levels in HP and PPF criteria was found. No statistically significant differences were found between MMP-7 and SP-D levels in IPF and HP with PPF (9.03 ± 3.1 and 8.47 ± 2.61 ng/ml, respectively; $p = 0.42$), as well as SP-D (34.51 ± 6.12 ng/ml in IPF and 33.22 ± 8.91 ng/ml in HP with PPF; $p = 0.45$). Negative correlation was noted between elevated levels of SP-D and MMP-7 with FVC and DLCO during the year. **Conclusion.** An increase in the levels of MMP-7 and SP-D in the blood serum allows us to consider these indicators for the diagnosis of PPF in HP.

Key words: interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, biomarkers, laboratory diagnostics, metalloproteinases, SP-D.

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

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical review. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.11 dated September 14, 2022).

Acknowledgments. The study was carried out with the support of the administration of the Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochapovskiy”.

© Bolotova E.V. et al., 2025

For citation: Bolotova E.V., Yurkova Y.G., Gilevich I.V., Shul'zhenko L.V. Changes in the serum level of matrix metalloproteinases and surfactant proteins in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 686–693 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-686-693

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различными этиологией и течением, характеризующуюся поражением паренхимы легких [1]. Наиболее распространенными ИЗЛ являются гиперчувствительный пневмонит (ГП), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и неклассифицируемые ИЗЛ, реже встречаются неспецифическая интерстициальная пневмония, а также ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная склеродермия и ревматоидный артрит [2].

Несмотря на различную этиологию, в части случаев разные группы ИЗЛ приобретают общие черты патогенеза за счет нарастания фибротических процессов в легочной паренхиме. Подобного рода патологические процессы приводят к снижению вентиляционной функции легких при исследовании функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), увеличению площади фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), усилению респираторных симптомов. Подобные патологические процессы представляют собой неблагоприятное течение ИЗЛ, при которых повышается смертность [2, 3]. Данные признаки течения ИЗЛ объединены в понятие «прогрессирующие легочные фиброзы» (ПЛФ). Официальными клиническими рекомендациями Американского торакального общества (*The American Thoracic Society* (ATS), 2022) предложено определять ПЛФ при наличии ≥ 2 критериев из 3 следующих:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) $\geq 5\%$ и / или $DL_{CO} \geq 10\%$ долж.;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР в течение 1 года [4].

В настоящее время продолжается поиск лабораторных биомаркеров ПЛФ для ранней диагностики ПЛФ. Наиболее изучены биологические маркеры при ИЛФ.

Вместе с тем проведен ряд исследований биомаркеров прогрессирования фиброза при других формах ИЗЛ. При изучении биомаркеров ПЛФ за основу взяты исследования наиболее значимых лабораторных показателей прогрессирования фиброза при ИЛФ, таких как матриксные металлопротеиназы (ММР), муциноподобный гликопротеин *Krebs von den Lungen-6* (KL-6), поверхностно-активный белок А (SP-A), сурфактантный белок D (SP-D), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и т. п. [5]. ММР являются эндопептидазами, которые регулируют процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [5, 6]. У пациентов с ИЛФ уровни ММР-1, ММР-7 и ММР-9 значительно выше, чем у здоровых людей, повышение данных показателей взаимосвязано со снижением DL_{CO} и ФЖЕЛ [7, 8]. Сурфактантные белки SP-A и SP-D представляют собой стабилизаторы альвеолярного поверхностного натяжения и являются частью системы врожденного иммунитета, повышение уровней SP-A и SP-D связано с повреждением и дисфункцией альвеолярных эпителиальных клеток [9, 10]. Высокие уровни SP-A и SP-D положительно коррелируют с прогрессирующим течением заболевания и могут служить диагностическими биомаркерами ПЛФ [8, 11].

Целью исследования явилось изучение динамики уровней ММР-1, ММР-7, ММР-9, SP-A и SP-D в сыворотке крови и их взаимосвязи с критериями ПЛФ у пациентов с ГП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ИЗЛ ($n = 65$: 41 мужчина (средний возраст — $60,3 \pm 11,6$ года), 24 женщины (средний возраст — $64,5 \pm 8,3$ года)), первично обратившиеся в референтный центр верификации диагноза и ведения пациентов с ИЗЛ в Краснодарском крае, который представлен пульмонологическим отделением и консультативно-диагностической поликлиникой Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Пациенты были распределены на 4 группы:

- 1-я ($n = 12$; средний возраст — $67,5 \pm 7,3$ года) — пациенты с ИЛФ;
- 2-я ($n = 19$; средний возраст — $66,6 \pm 7,1$ года) — пациенты с ПЛФ при ГП;
- 3-я ($n = 34$; средний возраст — $58,1 \pm 10,4$ года) — пациенты с ГП с без признаков ПЛФ;
- 4-я группа ($n = 15$) — здоровые добровольцы.

Средний стаж болезни у пациентов с ИЛФ составил $2,3 \pm 1,8$ года, с ПЛФ при ГП — $1,7 \pm 1,9$ года, пациентов с ГП без признаков ПЛФ — $2,5 \pm 2,2$ года ($p = 0,03$). Срок динамического наблюдения составил $1,2 \pm 0,9$ года.

У всех пациентов выполнена КТВР. Морфологическая верификация диагноза проведена у 33 больных.

Признаки фиброза легких по данным КТВР определялись по наличию следующих критериев:

- ретикулярные изменения с преобладанием в субплевральных, базальных отделах легких;
- наличие тракционных бронхо- / бронхиолоэктазов и / или «сотовое легкое».

Показатели газообмена определялись посредством измерения сатурации кислорода (SpO_2) в покое и после 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (пульсоксиметр «Армед» УХ 300, Китай), вентиляционная функция легких оценивалась по результатам спирометрии (спирометр *Spiroshift 3000, Fukuda Denshi*, Япония) и DL_{CO} (бодиплатизмограф *Masterscreen body, Jager*, Германия). Оценка респираторных симптомов проводилась по данным анамнеза при помощи шкалы оценки респираторных симптомов (*modified Medical Research Council — mMRC*).

Наличие признаков ПЛФ оценивалось согласно критериям диагностики ATS (2022) на основании возникших в течение 1 года 2 из 3 следующих критериев:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ _{доп.ж.} в течение 1 года;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [4].

Согласно клиническим рекомендациям ATS (2022), рентгенологическими доказательствами прогрессирования заболевания определены (≥ 1 из следующих):

- увеличение распространенности и выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов;
- впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
- новые ретикулярные изменения;
- увеличение степени или выраженности ретикулярных аномалий;
- появление новых или увеличенные имеющихся изменений «сотового легкого»;
- уменьшение объема доли легкого [4].

Исследование уровней биомаркеров в сыворотке крови осуществлено на иммуноферментном анализа-

торе *Hydro Flex (Tecan, Австрия)* с помощью наборов *Cloud-Clone Corp.* (Китай) для количественного определения уровня SP-A, наборов RDS (США) — для количественного определения уровня SP-D и MMP-7 и наборов *RayBiotech* (США) — для количественного определения уровня MMP-1 и MMP-9 в сыворотке крови.

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25-го и 75-го перцентилей — при непараметрическом. Для оценки различий между 4 группами применены критерии Крускала—Уоллиса и χ^2 . Оценка различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных проведена с использованием коэффициента корреляции r Пирсона. Связи и различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Признаки ПЛФ согласно критериям диагностики ATS (2022) выявлены у 31 пациента, в т. ч. у больных ИЛФ ($n = 12$) и ГП ($n = 19$). Пациенты с ИЛФ и с ГП с ПЛФ были статистически значимо старше по сравнению с больными ГП без ПЛФ ($67,3 \pm 6,6$ года vs $57,6 \pm 11,4$ года соответственно; $p < 0,001$). Средний возраст пациентов с ГП и признаками ПЛФ был сопоставим с таковым у пациентов с ИЛФ ($67,2 \pm 6,2$ года vs $67,5 \pm 7,3$ года соответственно; $p = 0,4$).

Исходные показатели вентиляционной функции легких по результатам спирометрии статистически значимо различались у пациентов с ИЗЛ в сравнении с контрольной группой ($p = 0,02$). Статистически значимых отличий уровня ФЖЕЛ в 1-й и 2-й группах не выявлено ($p = 0,37$), в то время как показатели ФЖЕЛ были достоверно ниже в 1-й группе и по сравнению с 3-й группой ($2,48 \pm 0,78$ л vs $2,81 \pm 1,12$ л соответственно; $p = 0,02$).

Вместе с тем исходные показатели DL_{CO} были статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й группы в сравнении с 3-й ($53,1 \pm 15,2\%$ vs $69,3 \pm 18,6\%$; $p = 0,01$; $62,1 \pm 21,3\%$ vs $69,3 \pm 18,6\%$; $p = 0,03$ соответственно).

Динамика показателей функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких — ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁) и DL_{CO} в группах обследованных представлена в табл. 1.

Наибольшее снижение показателей ФЖЕЛ в течение 1 года отмечалось в группе больных ИЛФ и составило $0,56 \pm 0,14$ л ($20,3 \pm 3,5\%$ _{исх.}) и ПЛФ при ГП — $0,36 \pm 0,19$ л ($14,3 \pm 8,1\%$ _{исх.}), снижение DL_{CO} в течение 1 года составило $17,8 \pm 9,3\%$ и $13,7 \pm 11,3\%$ при ИЛФ и ГП с ПЛФ соответственно, согласно

критериям диагностики ATS (2022) в отношении абсолютного снижения ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ долж. в течение 1 года [4]. В группе пациентов с ГП без признаков ПЛФ снижение ФЖЕЛ составило $0,16 \pm 0,1$ л ($4,5 \pm 1,9\%$ _{исх.}). Статистически значимого снижения DL_{CO} не выявлено.

При оценке респираторных симптомов по шкале mMRC наибольшие показатели выявлены у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ, статистически значимых различий в данных группах не выявлено ($3,6 \pm 0,7$ балла vs $3,4 \pm 0,9$ балла; $p = 0,3$). Увеличение выраженности респираторных симптомов по шкале mMRC в динамике за 12 мес. также определено в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й группой ($p = 0,02$; $p = 0,03$). Худшие показатели десатурации при 6-МШТ выявлены при ИЛФ и ГП с ПЛФ в сравнении с ГП без признаков ПЛФ ($p = 0,01$; $p = 0,012$).

Динамика показателей респираторных симптомов и уровня SpO_2 при выполнении 6-МШТ представлена в табл. 2.

Признаки прогрессирования заболевания по данным КТВР выявлены у 34 (52,3 %) из 65 пациентов, из них 12 (100 %) – пациенты 1-й группы и 22 пациента с ГП: 16 (84,2 %) больных 2-й группы и 6 (17,6 %) – 3-й.

У 29 (85,3 %) из 34 пациентов по КТВР определяется ≥ 2 рентгенологических критериев ПЛФ. Наиболее распространенными признаками являются увеличение степени или выраженности ретикулярных изменений (79,4 %) и тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов (67,6 %), а также впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами (55,9 %). Структура рентгенологических признаков ПЛФ по данным КТВР представлена в табл. 3.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы в динамике за период наблюдения 12 мес.

Table 1

Pulmonary function (vital capacity, forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second) and diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide in patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 19)		ГП без ПЛФ (n = 34)		Контрольная группа (n = 15)		p
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	
ЖЕЛ, л	2,39 (1,61; 3,15)	2,05 (1,3; 2,89)	2,52 (1,33; 3,81)	2,21 (1,28; 3,52)	2,73 (1,47; 4,19)	2,7 (1,43; 3,95)	3,02 (2,07; 5,03)	3,11 (2,1; 5,2)	0,02
ФЖЕЛ, л	2,48 (1,66; 3,18)	2,12 (1,34; 3,02)	2,59 (1,39; 4,02)	2,27 (1,42; 3,69)	2,81 (1,49; 4,3)	2,78 (1,45; 4,15)	3,15 (2,24; 5,2)	3,18 (2,15; 5,4)	0,02
ОФВ ₁ , л	2,24 (1,52; 2,89)	2,16 (1,49; 2,6)	2,45 (1,31; 3,71)	2,18 (1,26; 3,66)	2,62 (1,38; 4,1)	2,75 (1,41; 4,07)	3,02 (2,14; 4,63)	2,96 (1,97; 4,87)	0,2
DL_{CO} , %	53,1 (38,2; 68,9)	48,2 (34,7; 57,8)	62,1 (46,3; 75,1)	57,1 (44,5; 67,5)	69,3 (55,3; 83,8)	66,2 (53,1; 82)	73,1 (64,9; 89,8)	72,8 (59,3; 87,9)	0,003

Примечание: ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

Таблица 2

Динамика показателей респираторных симптомов и сатурации кислородом периферической крови при выполнении 6-минутного шагового теста у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы в динамике за период наблюдения 12 мес.

Table 2

Symptom indices and peripheral blood oxygen saturation during a 6-minute step test in patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	mMRC, баллы		SpO_2 , %			SpO_2 через 12 мес., %		
	исходно	через 12 мес.	исходно	после 6-МШТ	снижение SpO_2	исходно	через 12 мес.	снижение SpO_2
ИЛФ (n = 12)	3,6 (2; 6)	3,9 (2; 7)	93,7 (84; 96)	86,1 (78; 90)	-7,6 (-11; -4)	92,4 (77; 95)	84,2 (75; 87)	-8 (-12; -5)
ГП с ПЛФ (n = 19)	3,4 (2; 5)	3,8 (2; 6)	94,8 (87; 98)	88,4 (82; 92)	-6 (-9; -4)	93,5 (81; 96)	86,2 (77; 89)	-7,3 (-11; -4)
ГП без ПЛФ (n = 34)	3,0 (1; 5)	3,1 (0; 4)	96,2 (86; 98)	92,1 (88; 95)	-4,1 (-6; -1)	96,5 (93; 99)	91,9 (91; 96)	-4,6 (-7; 0)
Контрольная группа (n = 15)	0,6 (0; 4)	0,5 (0; 3)	98,2 (95; 99)	95,8 (92; 97)	-2,4 (-4; 0)	98,4 (95; 99)	96,2 (93; 98)	-2,2 (-4; 0)
p	0,003	0,002	0,023	0,014	0,03	0,013	0,01	0,02

Примечание: ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO_2 – насыщение кислородом периферической крови; mMRC (modified Medical Research Council) – шкала оценки респираторных симптомов; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

Динамика уровней металлопротеиназ и сурфактантных белков в сыворотке крови у пациентов с ИЗЛ представлена в табл. 4. У всех пациентов с ИЗЛ уровень металлопротеиназ MMP-1, MMP-7 и MMP-9 был выше, чем в группе здоровых добровольцев. Уровень MMP-7 в сыворотке крови пациентов с ИЛФ ($9,03 \pm 3,1$ нг / мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ($8,47 \pm 2,61$ нг / мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($3,63 \pm 1,51$ нг / мл; $p = 0,007$ – для ИЛФ и $p = 0,009$ – для ГП с ПЛФ) и здоровых ($2,78 \pm 1,74$; $p < 0,001$). Достоверное повышение MMP-7 в сыворотке крови в течение 12 мес. выявлено в 1-й и 2-й группах ($0,37 \pm 0,21$ нг / мл; $p = 0,05$; $0,65 \pm 0,33$ нг / мл; $p = 0,02$).

При исследовании уровня MMP-1 не выявлено статистически значимых различий между группой ГП без ПЛФ ($2\,188 \pm 365$ пг / мл) и пациентами с ИЛФ ($2\,420 \pm 256$ пг / мл; $p = 0,13$) и ГП с ПЛФ ($2\,608,2 \pm 534$ пг / мл; $p = 0,1$). Более высокие показатели MMP-9 определены при ГП без ПЛФ ($113\,817 \pm 18\,698$ пг / мл) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($82\,238 \pm 11\,038$; $p = 0,02$), однако статистических различий между лицами с ГП без ПЛФ и ИЛФ и ГП с ПЛФ не выявлено ($p = 0,09$ и $p = 0,1$ соответственно).

Показатели SP-A в сыворотке крови для всех групп пациентов с ИЗЛ ($41\,893 \pm 10\,612$ пг / мл) были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($11\,754 \pm 3\,255$ пг / мл; $p < 0,001$). Вместе с тем уровни SP-A при ГП без ПЛФ были сопоставимы с уровнем SP-A при ИЛФ ($44\,092 \pm 7\,921$ пг / мл; $p = 0,2$) и ГП без ПЛФ ($41\,609 \pm 12\,698$ пг / мл; $p = 0,53$).

Уровень SP-D во всех группах пациентов с ИЗЛ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($4,73 \pm 1,9$ нг / мл; $p < 0,001$). Наиболее высокие показатели SP-D выявлены в группе пациентов с ПЛФ: у пациентов с ИЛФ – $34,51 \pm 6,12$ нг / мл, у больных ГП с ПЛФ – $33,22 \pm 8,91$ нг / мл в сравнении с группой пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($20,42 \pm 6,04$ нг / мл; $p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). В 1-й и 2-й группах обследуемых обнаружено достоверное повышение уровней SP-D в течение 12 мес. ($3,2 \pm 1,2$ нг / мл; $p = 0,05$; $2,6 \pm 0,9$ нг / мл; $p = 0,02$).

Статистически значимых различий между значениями MMP-7 в группах пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ не выявлено ($9,03 \pm 3,1$ и $8,47 \pm 2,61$ нг / мл соответственно; $p = 0,42$). Аналогичные данные получены при изучении уровня SP-D, у пациентов с ИЛФ ($34,51 \pm$

Таблица 3

Признаки прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения в динамике за 1 год наблюдения

Table 3

Signs of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases according to high-resolution computed tomography data over 1 year of follow-up

Признак	Число пациентов, n (%)
Увеличение распространенности и выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов	23 (67,6)
Впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами	19 (55,9)
Новые ретикулярные изменения	14 (41,1)
Увеличение степени или выраженности ретикулярных аномалий	27 (79,4)
Появление новых или увеличенные имеющихся изменений «сотового легкого»	12 (35,3)
Уменьшение объема доли легкого	16 (47,1)

Таблица 4

Динамика уровней металлопротеиназ-1, -7, -9 и сурфактантных белков SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы за период наблюдения 12 мес.

Table 4

Levels of metalloproteinases-1, -7, -9 and surfactant proteins SP-A and SP-D in the blood serum of patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 19)		ГП без ПЛФ (n = 34)		Контрольная группа (n = 15)		p
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	
MMP-1, пг / мл	2 420 ± 256	2 521 ± 359	2 608,2 ± 534	2 588,5 ± 839	2 188 ± 365	2 089 ± 421	790 ± 129	938 ± 278	0,05
MMP-7, нг / мл	9,03 ± 3,1	9,41 ± 2,92	8,47 ± 2,61	9,12 ± 2,5	3,63 ± 1,51	3,79 ± 2,14	2,78 ± 1,74	3,08 ± 2,05	0,04
MMP-9, пг / мл	125 724 ± 15 121	141 234 ± 20 816	128 966 ± 13 045	134 783 ± 15 132	113 817 ± 18 698	122 354 ± 20 783	82 238 ± 11 038	77 456 ± 18 254	0,06
SP-A, пг / мл	44 092 ± 7 921	43 769 ± 11 022	42 249 ± 5 963	41 187 ± 6 946	41 609 ± 12 698	43 172 ± 9 762	11 754 ± 3 255	10 123 ± 2 876	0,11
SP-D, нг / мл	34,5 ± 6,1	37,7 ± 5,6	33,2 ± 8,9	35,8 ± 6,2	20,42 ± 5,9	21,6 ± 9,1	4,73 ± 1,9	5,1 ± 2,3	0,01

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; MMP – металлопротеиназа; SP-A – поверхностно-активный белок А; SP-D – сурфактантный белок D; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

6,12 нг / мл), что сопоставимо с уровнем SP-D в группе ГП с ПЛФ ($33,22 \pm 8,91$ нг / мл; $p = 0,45$).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между повышением уровня SP-D у пациентов с ПЛФ ($2,8 \pm 1,1$ нг / мл) и показателями снижения ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ в течение 1 года ($r = -0,75$; $p = 0,002$ и $r = -0,82$; $p = 0,001$ соответственно), а также положительная корреляция с критериями ПЛФ по данным КТВР ($r = 0,66$; $p = 0,03$).

Также обнаружена отрицательная корреляция между повышением уровня MMP-7 ($0,47 \pm 0,26$ нг / мл) у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ и снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ в течение 1 года ($r = -0,72$; $p = 0,004$ и $r = -0,81$; $p = 0,003$ соответственно). Признаки ПЛФ, такие как усиление респираторных симптомов ($mMRC \geq 3,6$ балла) и прогрессирование легочного фиброза по данным КТВР были взаимосвязаны с повышением уровня MMP-7 в течение 1 года ($r = 0,62$; $p = 0,04$ и $r = 0,74$; $p = 0,012$ соответственно).

Обсуждение

При изучении уровня матриксных металлопротеиназ выявлено статистически значимое повышение уровня MMP-7 при ПЛФ в сравнении с ИЗЛ без признаков ПЛФ. Средний уровень MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ в представленном исследовании составил $9,03 \pm 3,1$ нг / мл, что несколько ниже данных, полученных по результатам европейских исследований, в которых средняя концентрация MMP-7 в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ составила $14,40 \pm 6,55$ нг / мл, а пороговое значение MMP-7 в сыворотке крови на уровне 12,1 нг / мл было значимо связано со смертностью от всех причин [9]. Согласно данным зарубежных систематических обзоров по биомаркерам при ИЛФ, при высоких исходных уровнях MMP-7 повышался риск неблагоприятных исходов у пациентов с ИЛФ, а в ряде исследований MMP-7 выступает маркером прогрессирования заболевания [12], что соответствует выявленной взаимосвязи повышенных значений MMP-7 со снижением ФЖЕЛ и DL_{CO} в представленном исследовании.

Согласно данным зарубежных исследований, значение SP-D в сыворотке крови > 31 нг / мл достоверно отличает пациентов с ИЛФ от больных ИЗЛ без признаков ПЛФ, что сопоставимо с результатами представленного исследования [13, 14]. Вместе с тем в исследовании биомаркеров при ИЛФ, проведенном в Турции, не обнаружено статистически значимых различий средних значений SP-D у пациентов с ИЛФ в сравнении с ИЗЛ без ПЛФ, в то время как уровни SP-A при ИЛФ были статистически значимо выше, чем при ИЗЛ без ПЛФ [15], что противоречит данным представленного исследования и результатам исследования E.S.White et al. [14]. Выявленное повышение уровня SP-D при ГП с ПЛФ сопоставимо с результатами ретроспективного исследования Токийского медицинского и стоматологического университета, согласно которому повышенный уровень SP-D у пациентов с ГП был в значительной степени связан с высокой частотой ПЛФ [16].

Заключение

У пациентов с ГП и ПЛФ по сравнению с лицами с ГП без ПЛФ выявлено статистически значимое повышение уровней MMP-7 и SP-D в сыворотке крови. Показатели уровня MMP-7 и SP-D у пациентов с ИЛФ и больных ГП и признаками ПЛФ были сопоставимы. Результаты исследования позволяют говорить о возможном использовании MMP-7 и SP-D в качестве потенциальных маркеров ПЛФ у пациентов с ГП, чем определяется необходимость дальнейшего изучения уровней MMP-7 и SP-D в сыворотке крови с целью поиска биологических маркеров ПЛФ при других формах ИЗЛ.

Литература

- Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020; (17): 99–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
- Бровко М.Ю., Акуликина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 61–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
- 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/ajrccm.202202-0399ST.
- Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med*. 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
- Inoue Y., Kaner R.J., Guiot J. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020; 158 (2): 646–659. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.037.
- Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther*. 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
- Tzouvelekis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
- Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017; 195 (3): 273–280. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5.
- Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
- Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther*. 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
- Khan F.A., Stewart I., Saini G. et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2021; 59 (4): 2101612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2021.
- Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis,

- and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
14. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 15. Kayıkçı A., Alatas F., Alatas I.O. et al. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (2): e2024015. DOI: 10.36141/svdlid.v41i2.15454.
 16. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T., Miyazaki Y. Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 369–378. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.12.003.
- Поступила: 07.12.24**
Принята к печати: 26.01.25
- ## References
1. Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.V. [Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (17): 99–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106 (in Russian).
 2. Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
 3. Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I. et al. [A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 61–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66 (in Russian).
 4. 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.
 5. Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
 6. Inoue Y., Kaner R.J., Guiot J. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020; 158 (2): 646–659. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.037.
 7. Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
 8. Tzouveleakis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
 9. Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017; 195 (3): 273–280. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5.
 10. Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
 11. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
 12. Khan F.A., Stewart I., Saini G. et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 59 (4): 2101612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2021.
 13. Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
 14. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 15. Kayıkçı A., Alatas F., Alatas I.O. et al. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (2): e2024015. DOI: 10.36141/svdlid.v41i2.15454.
 16. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T., Miyazaki Y. Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 369–378. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.12.003.

Received: December 07, 2024

Accepted for publication: January 26, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-код: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of Therapy No.1, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-code: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Юркова Юлия Геннадьевна — аспирант кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (SPIN-код: 7635-2269; Author ID: 1303568; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, F Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochapovskiy”; tel.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (SPIN-code: 7635-2269; Author ID: 1303568; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Гилевич Ирина Валерьевна — к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-код: 3911-1488; Author ID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Irina V. Gilevich, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory for the Development and Study of New Technologies for the Treatment of Diseases, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochapovskiy”; Assistant Professor, Department of Oncology with a course in thoracic surgery of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Federal Budgetary Educational In-

stitution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-code: 3911-1488; Author ID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Пульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница

№ 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-код: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochapovskiy”; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-code: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Болотова Е.В. — концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование текста

Юркова Ю.Г. — написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, статистическая обработка

Гилевич И.В. — сбор и обработка материала, анализ материала

Пульженко Л.В. — анализ материала

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

Bolotova E.V. — study concept and design, data analysis, text editing

Yurkova Y.G. — text writing, data collection and processing, data analysis, statistical processing

Gilevich I.V. — data collection and processing, data analysis

Shul'zhenko L.V. — data analysis

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.