

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 34, № 4, 2024



Злокачественные новообразования органов грудной клетки  
Интерстициальные заболевания легких



# Дыши легко!

**МОЖНО  
1 РАЗ В СУТКИ**



**ПСК  
ФАРМА**

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА**

Опубликовано на правах рекламы, в соответствии с Федеральным законом от 13 марта 2006 года № 38-ФЗ «О рекламе»



**Сергей Николаевич Авдеев** – д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор НМИЦ по профилю «Пульмонология»

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию новый выпуск журнала, содержащий актуальные материалы по различным пульмонологическим проблемам.

Одной из основных тем представленных материалов явились различные аспекты диагностики и лечения злокачественных новообразований органов грудной клетки, в частности, рака легкого при беременности, эндометриальной стромальной саркомы и т. п. Так, целями передовой статьи *И.Ю.Логиновой и соавт.* «Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации» явились анализ причин возникновения постлучевого поражения легких, описание основных клинических проявлений и обсуждение возможностей лечения и профилактики данного осложнения.

В статье *И.Д.Лагуевой и соавт.* «Диагностика и дифференциальная диагностика очаговых образований легких» отмечено, что лучевые методы исследования являются ведущими при скрининге и выявлении опухолевого поражения легких, а для определения природы изменений в большинстве случаев проводится динамический мониторинг. Для определения природы малых образований легких актуальны дальнейшие исследования по комплексной оценке данных лучевой диагностики с применением искусственного интеллекта.

По данным обзора *В.В.Гайнитдиновой и С.Н.Авдеева* «Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях» установлено, что первичные поражения легких и плевры при лимфопролиферативных заболеваниях встречаются редко, в то время как вторичные лимфомы при аутопсии выявляются в 20 % случаев. Показано также, что в большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, иммуногистохимических и молекулярных исследований.

В работе *А.А.Визеля и соавт.* «Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан» отмечено, что саркоидоз входит в перечень дифференциальной диагностики многих легочных, кожных, суставных и других заболеваний. По результатам анализа данных регистра показано увеличение числа случаев выявления заболевания в период до пандемии COVID-19, снижение – в период пандемии и возобновление роста – после пандемии. После выявления саркоидоза ведение пациентов соответствовало отечественным и международным клиническим рекомендациям с преобладанием активного наблюдения и применения системных глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров.

В статье *И.Н.Трофименко и соавт.* «Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра в городе Иркутске» отмечается, что для преодоления ошибок на пути диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) необходимы информированность и осторожность врачей-терапевтов, максимально эффективное обследование пациента с подозрением на ИЗЛ и быстрое направление к пульмонологу для установления диагноза ИЗЛ и последующей его верификации в рамках междисциплинарной дискуссии.

По данным работы *Г.Е.Баймакановой и соавт.* «Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких у взрослых» продемонстрированы трудности дифференциальной диагностики и важность современных методов исследований, таких как криобиопсия, с помощью которых был верифицирован диагноз диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких у пациентки с изменениями в виде множественных очагов и мозаичной перфузии, длительное время страдавшей кашлем, одышкой и бронхообструкцией, которая плохо отвечала на терапию бронходилататорами.

В апреле 2024 г. по инициативе академика РАН *А.Г.Чучалина* прошла первая Всероссийская конференция молодых ученых «Респираторная медицина: инновации, проблемы и их решения. Фокус на пациента». Вашему вниманию представлены следующие работы победителей конкурса: *Е.В.Резник и соавт.* «Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19», *О.В.Казмерчук и соавт.* «Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии», *И.В.Демаков и соавт.* «Сравнительная эффективность интерактивного опроса и традиционного метода сбора жалоб и анамнеза», *В.А.Стенер и соавт.* «Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких», *К.И.Чинякова и соавт.* «Пациент с хронической гипоксемией: клиническое наблюдение».

Надеемся, что новый выпуск журнала будет полезен в Вашей ежедневной практике.

Заместитель главного редактора  
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев



Лидия Дмитриевна Сидорова  
(1926–2018). Фотопортрет  
Описание см. на стр. 607

## Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского  
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90  
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной  
комиссии Министерства образования  
и науки Российской Федерации журнал  
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов и изданий,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертации  
на соискание ученой степени доктора  
и кандидата наук  
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,  
Российский индекс научного цитирования,  
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International  
Periodicals Directory, INIS Collection Search,  
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,  
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,  
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,  
редакция журнала «Пульмонология»  
тел.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.  
Научный редактор – Авдеев С.Н.  
Редактор – Чучверя Л.В.  
Компьютерная верстка – Резниченко А.С.  
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 16.08.2024  
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.  
Цена свободная  
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»  
152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,  
ул. Орджоникидзе, 57  
© Пульмонология, макет, 2024  
Использование материалов журнала в коммерческих целях  
возможно только по согласованию с редакцией

# Содержание

## Передовая статья

- Логинова И.Ю., Каменская О.В., Даниленко С.О., Клишкова А.С., Поротникова С.С.,  
Жеравин А.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М.  
Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях  
органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления  
профилактики и реабилитации ..... 471

## Оригинальные исследования

- Бородулина Е.А., Пушкин С.Ю., Яковлева Е.В., Люкшин Д.В., Поваляев Е.И.  
Характеристика пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе  
применения инвазивных методов диагностики ..... 478
- Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Кудряцева Э.З.,  
Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В., Абашев А.Р., Визель Л.А.  
Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. . . . 487
- Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А.  
Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным  
регистра в Иркутске ..... 498
- Камаев А.В., Кляхина Ю.Б., Трусова О.В.  
Опыт использования циклесонида в базисной терапии недостаточно  
контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения  
у подростков. . . . . 506
- Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондакова Ю.А.,  
Линезина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И.  
Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей  
с муковисцидозом. . . . . 515

## Обзоры

- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.  
Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях ..... 522
- Лагуева И.Д., Черниченко Н.В., Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Солодкий В.А.  
Диагностика и дифференциальная диагностика очаговых образований легких . . . 533
- Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трушук Ю.М., Диль О.С., Чернышова А.Е.  
Рак легкого и беременность ..... 544

## Заметки из практики

- Самсонова М.В., Мерзюева З.М., Берикханов З.Г., Прошкина А.А., Беляков М.М.,  
Черняев А.Л.  
Эндометриальная стромальная саркома. . . . . 552
- Баймаканова Г.Е., Кириченко Н.Д., Карнаухов Н.С., Коляго Е.М., Бродская О.Н.,  
Бутогина И.Н., Грипас Д.Ю., Уколова С.К.  
Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких  
у взрослых ..... 559
- Резник Е.В., Яровой М.Д., Умаханова Ш.М., Маршала С.Н., Смирнов А.П.  
Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции  
COVID-19 ..... 569

## Клиническая фармакология

- Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р., Антонов В.Н., Архипов В.В.,  
Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И.,  
Изнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М.  
Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей  
во врачебной практике: резолюция Совета экспертов. . . . . 576

## Краткие сообщения

- Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В.  
Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении  
таргетной терапии. . . . . 586
- Демаков И.В., Каткова А.В., Мишланов В.Ю., Емелькина В.В.  
Сравнительная эффективность интерактивного опроса и традиционного  
метода сбора жалоб и анамнеза ..... 592
- Стенер В.А., Царева Н.А.  
Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких. . . . . 595
- Чиякова К.И., Демко И.В., Гусева И.С., Гусева Ю.Г., Крапошина А.Ю.,  
Гордеева Н.В., Быханова Е.А., Минеева Е.С., Дегидь А.В.  
Пациент с хронической гипоксемией: клиническое наблюдение ..... 599
- Козлов В.И., Рыжакин С.М., Сабанцева Е.Г.  
Влияние экзогенного оксида азота на состояние микроциркуляции крови:  
клинико-экспериментальное изучение ..... 603

## Юбилеи

- Шамиль Зарифович Загидуллин. К 80-летию со дня рождения. . . . . 606

## Памяти ученого

- Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой ..... 607

# Contents

## Editorial

- Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Danilenko S.O., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Zheravin A.A., Krasilnikov S.E., Chernyavsky A.M.*  
Radiation-induced lung injury in malignant thoracic neoplasms: current state of the problem, trends in prevention and rehabilitation ..... 471

## Original studies

- Borodulina E.A., Pushkin S.Yu., Yakovleva E.V., Lyukshin D.V., Povalyaev E.I.*  
Characteristics of patients with sarcoidosis diagnosed for the first time using invasive methods ..... 478
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Shaymuratov R.I., Tikhonov A.V., Abashev A.R., Vizel L.A.*  
Results of analysis of the sarcoidosis registry of the Republic of Tatarstan ..... 487
- Trofimenko I.N., Nashatyreva M.S., Chernyak B.A.*  
Misdiagnosis of interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk ..... 498
- Kamaev A.V., Klyukhina Yu.B., Trusova O.V.*  
Clinical experience with ciclesonide as maintenance treatment for not-well controlled mild and moderate asthma in adolescents ..... 506
- Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A., Furman E.G., Kondratyeva E.I.*  
Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis ..... 515

## Reviews

- Gainitdinova V.V., Avdeev S.N.*  
Lung lesions in lymphoproliferative diseases ..... 522
- Lagkueva I.D., Chernichenko N.V., Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Solodkiy V.A.*  
Diagnosis and differential diagnosis of focal lung formations ..... 533
- Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Trushjuk J.M., Dil O.S., Chernyshova A.E.*  
Lung cancer and pregnancy ..... 544

## Clinical cases

- Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G., Proshkina A.A., Belyakov M.M., Chernyaev A.L.*  
Endometrial stromal sarcoma ..... 552
- Baimakanova G.E., Kirichenko N.D., Karnaukhov N.S., Kolyago E.M., Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Gripas D.Yu., Ukolova S.K.*  
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in adults ..... 559
- Reznik E.V., Iarovoi M.D., Umakhanova Sh.M., Marshala S.N., Smirnov A.P.*  
Invasive pulmonary aspergillosis after COVID-19 ..... 569

## Clinical pharmacology

- Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Aisanov Z.R., Antonov V.N., Arkhipov V.V., Borodulina E.A., Vizel A.A., Vishneva E.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Ignatova G.L., Kurbaicheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M.*  
Practical aspects of the using levosalbutamol in adults and children in clinical practice. Resolution of the Council of Experts ..... 576

## Brief reports

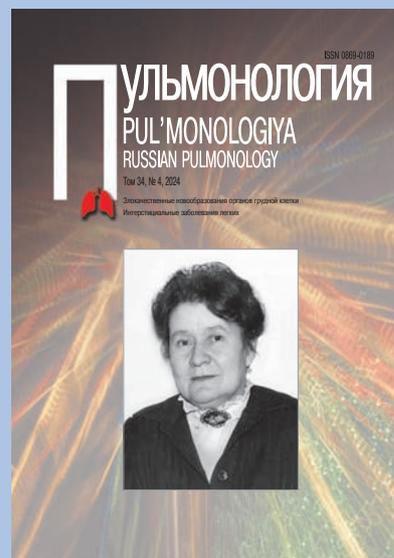
- Kazmerchuk O.V., Sobko E.A., Demko I.V.*  
Achieving control of severe asthma with targeted therapy ..... 586
- Demakov I.V., Katkova A.V., Mishlanov V.Yu., Emelkina V.V.*  
Comparative effectiveness of an interactive survey and the traditional method for collecting active symptoms and medical history ..... 592
- Stener V.A., Tsareva N.A.*  
Rare clinical case: pulmonary venoocclusive disease ..... 595
- Chinyakova K.I., Demko I.V., Guseva I.S., Guseva Ju.G., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Bykhanova E.A., Mineeva E.S., Degid A.V.*  
A clinical case of chronic hypoxemia ..... 599
- Kozlov V.I., Ryzhakin S.M., Sabantseva E.G.*  
Effects of exogenous nitric oxide on the state of blood microcirculation: clinical and experimental study ..... 603

## Anniversaries

- Shamil' Z. Zagidullin. To the 80<sup>th</sup> birthday ..... 606

## In memory of the scientist

- In memory of Lidiya D. Sidorova ..... 607



Lidiya D. Sidorova (1926 – 2018).

Photo portrait

Description see page 607

## Scientific and practical journal PULMONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990  
Established at 1990. Publishes 6 issues annually  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PULMONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations  
<http://vak.ed.gov.ru>

PULMONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

### The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657  
Moscow, 105077, Russia  
The PULMONOLOGIYA Editorial Office  
tel.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 16.08.2024

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

© Pul'monologiya, layout, 2024

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

## Редакционная коллегия

### Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич.

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич.

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович.

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович.

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

## Члены редакционной коллегии

**Айсанов Заурбек Рамазанович**, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

**Валипур Аршанг**, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

**Васильева Ирина Анатольевна**, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

**Васильева Ольга Сергеевна**, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

**Визель Александр Андреевич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

**Геппе Наталья Анатольевна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Гущин Игорь Сергеевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

**Демко Ирина Владимировна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

## Editorial board

### Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin.

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

**Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

### Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovsky.

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

### Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov.

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

## Editorial Members

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Arshang Valipour**, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

**Irina A. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Ol'ga S. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

**Aleksandr A. Vigel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

**Natal'ya A. Geppe**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Igor S. Gushchin**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

**Зайцева Ольга Витальевна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Игнатова Галина Львовна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

**Илькович Михаил Михайлович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

**Козлов Роман Сергеевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

**Котляров Петр Михайлович**, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Маглакелидзе Тамаз**, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

**Миравитлс Марк**, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

**Овчаренко Светлана Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

**Поппер Гельмут**, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

**Синопальников Александр Игоревич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

**Соодаева Светлана Келдибековна**, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Сооронбаев Талантбек Маратбекович**, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

**Стручков Петр Владимирович**, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

**Ol'ga V. Zaytseva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

**Mikhail M. Il'kovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

**Roman S. Kozlov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Tamaz Maglakelidze**, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

**Marc Miravitlles**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

**Vera A. Nevzorova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Helmut H. Popper**, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

**Svetlana K. Soodaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Talantbek M. Sooronbaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

**Petr V. Struchkov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**Тарабрин Евгений Александрович**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

**Чернеховская Наталья Евгеньевна**, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

**Черняев Андрей Львович**, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Шмелев Евгений Иванович**, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

## Редакционный совет

**Диркесманн Райнер**, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

**Лещенко Игорь Викторович**, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

**Массард Жильбер**, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

**Масуев Кубатай Аскандарович**, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

**Перельман Юлий Михайлович**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

**Суханова Галина Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

**Трофимов Василий Иванович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Шапорова Наталия Леонидовна**, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Шойхет Яков Нахманович**, д. м. н., профессор, член.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

**Evgeniy A. Tarabrin**, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Natal'ya E. Chernekhovskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

## Editorial Council

**Rainer Dierkesmann**, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

**Gilbert Massard**, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

**Kubatay A. Masuev**, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

**Yuliy M. Perel'man**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

**Galina I. Sukhanova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

**Vasily I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

**Nataliya L. Shapорова**, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

**Yakov N. Shoykhet**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

# Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации

И.Ю.Логинава , О.В.Каменская, С.О.Даниленко, А.С.Клиноква, С.С.Поротникова, А.А.Жеравин, С.Э.Красильников, А.М.Чернявский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

## Резюме

Постлучевое поражение легких (ПЛПЛ) является одним из наиболее серьезных осложнений лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями органов грудной клетки. ПЛПЛ возникает в результате накопления дозы облучения в легочной ткани и может привести к развитию различных патологических изменений в легких, таких как фиброз, пневмонит и легочная гипертензия. При ПЛПЛ значительно снижается качество жизни пациента и ухудшается прогноз заболевания. **Целью** обзора литературных источников является анализ причин возникновения ПЛПЛ. Приводится описание основных клинических проявлений и методов диагностики, обсуждаются возможности лечения и профилактики данного осложнения. **Заключение.** За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании многофакторных патофизиологических механизмов развития ПЛПЛ. Сохраняется необходимость дальнейшего изучения специфических прогностических факторов ПЛПЛ, заслуживают внимания неинвазивные методы диагностики функционального состояния респираторной системы. Перспективными направлениями будущих исследований представляются разработка индивидуального клинического мониторинга и мониторинга функции легких, специфических методов лечения, предотвращения и уменьшения последствий ПЛПЛ с целью создания единой системы профилактики и реабилитации ПЛПЛ в процессе комплексного лечения.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, постлучевое поражение легких, функция внешнего дыхания.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031300227-2.

© Логинава И.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Логинава И.Ю., Каменская О.В., Даниленко С.О., Клиноква А.С., Поротникова С.С., Жеравин А.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М. Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 471–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-471-477

# Radiation-induced lung injury in malignant thoracic neoplasms: current state of the problem, trends in prevention and rehabilitation

Irina Yu. Loginova , Oksana V. Kamenskaya, Sergey O. Danilenko, Asya S. Klinkova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander A. Zheravin, Sergey E. Krasilnikov, Alexander M. Chernyavsky

Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

## Abstract

Radiation-induced lung injury is one of the most serious complications of radiation therapy in patients with malignant thoracic neoplasms. It results from accumulation of radiation dose in the lung tissue and can lead to development of various pathological changes in the lungs, such as fibrosis, pneumonitis and pulmonary hypertension. Post-radiation lung injury can significantly reduce the patient’s quality of life and worsen the prognosis. **Aim.** This literature review analyzes the causes of radiation-induced lung injury, describes the main clinical manifestations and diagnostic methods, and also discusses the possibilities of treatment and prevention of this complication. **Conclusion.** In recent years, significant progress has been made in understanding the multifactorial pathophysiological mechanisms of radiation-induced lung injury. There is still a need for further studies of the specific prognostic factors. Non-invasive methods to diagnose the functional state of the respiratory system also deserve attention. Promising areas of future research and development include individual clinical monitoring and monitoring of lung function, specific methods of treatment, prevention and reduction of the consequences of radiation-induced lung injury. Development in this areas will help to create a unified system of prevention and rehabilitation of radiation-induced lung injury as part of complex treatment.

**Key words:** radiation therapy, radiation-induced lung injury, external respiratory function.

**Conflict of interest.** No conflict of interest is declared by the authors.

**Funding.** This work was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No.121031300227-2.

© Loginova I.Yu. et al., 2024

For citation: Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Danilenko S.O., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Zheravin A.A., Krasilnikov S.E., Chernyavsky A.M. Radiation-induced lung injury in malignant thoracic neoplasms: current state of the problem, trends in prevention and rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 471–477 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-471-477

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов грудной клетки (ОГК) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения Российской Федерации и в мире [1, 2]. Среди пациентов мужского пола преобладают ЗНО бронхов и легких, у женщин – рак молочной железы [1, 2]. При терапии больных неотъемлемым компонентом является лучевая терапия (ЛТ). Эффективность ЛТ при ЗНО ОГК подтверждена результатами многих исследований. При использовании данного метода лечения значительно снижается риск локального / регионарного рецидива и повышается выживаемость пациентов [3–6], однако несмотря на это, полностью исключить влияние облучения на здоровые окружающие ткани невозможно. При облучении ОГК в случае таких заболеваний как рак легкого, заболевания средостения, рак молочной железы, лучевую нагрузку получают легкие и сердце. Ухудшается ситуация при наличии у пациентов со ЗНО коморбидной патологии, особенно хронических заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Целями работы явились анализ причин возникновения постлучевого поражения легких (ПЛПЛ), описание основных клинических проявлений и методов диагностики, а также обсуждение возможностей лечения и профилактики данного осложнения.

## Определение и клиническая картина

ПЛПЛ – это общий термин, обозначающий повреждение легких, вызванное ионизирующим излучением [7]. Ранний воспалительный ответ легочной ткани известен как радиационно-индуцированный пневмонит (РИП), в отличие от термина «пневмония», обычно относящегося к состоянию, вызванному инфекционным агентом. РИП обычно возникает в течение первых 3 мес. после ЛТ ЗНО (1–6 мес.), следовательно, может быть классифицирован как подострое повреждение, связанное с инфильтрацией иммунных эффекторных клеток, таких как нейтрофилы, моноциты, макрофаги, и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов [7]. Напротив, радиационно-индуцированный фиброз легких (РИФЛ) является поздним хроническим осложнением ЛТ, которое может привести к одышке и снижению дыхательной функции [8].

Проявления РИП могут различаться – от субклинических рентгенологических данных до угрожающего жизни заболевания, при котором требуется госпитализация. Наиболее распространенными симптомами являются общая усталость, сухой непродуктивный кашель (редко с кровохарканьем), одышка (от легкой до сильной), лихорадка (обычно умеренная), иногда боль в плевре. Если объем повреждения легкого достаточно велик, разрыв может привести к дыхательной недостаточности. Обширная ПЛПЛ может

проявляться прогрессирующей одышкой, развитием легочной гипертензии и «легочного сердца», включая возможный летальный исход [9, 10].

Поскольку симптомы часто нетипичны, для установления диагноза ПЛПЛ *A.N. Hanania et al.* [11] рекомендует сначала подтвердить временную связь с предшествующей ЛТ ЗНО, а затем исключить другие возможные причины, такие как острая инфекция, прогрессирование онкологического процесса, обострение сердечных или легочных заболеваний, тромбоэмболия легочной артерии и системный пневмонит, вызванный бактериальными агентами. В целях исключения перечисленных патологий рекомендовано проведение тщательного клинического обследования с электрокардиографией и эхокардиографией, а также оценкой данных компьютерной томографии ОГК на предмет типичных изменений (фиброза) [7, 10]. Имеются данные [7], что уровни С-реактивного белка и лейкоцитов в крови обычно существенно не отличаются при бактериальной инфекции, поэтому только по общеклиническому анализу крови диагностировать состояние невозможно. Согласно данным *Z. Wang et al.*, для дифференциальной диагностики важно определять уровни прокальцитонина в сыворотке крови, поскольку они остаются более низкими, чем при бактериальной пневмонии [12]. В клинических испытаниях используются некоторые новые маркеры, такие как уровень муциноподобного гликопротеина *Кребс фон ден Лунген-6 (Krebs von den Lungen 6 – KL-6)* в сыворотке крови, продуцируемый пневмоцитами 2-го типа, или сывороточный сурфактантный белок-D, поскольку они коррелируют с симптоматическим РИП [13].

## Эпидемиология

Из-за различных клинико-рентгенологических проявлений РИП и трудностей точной диагностики во многих случаях в литературе встречается широкий диапазон показателей заболеваемости, которые варьируются от 5 до 58 % у пациентов с раком легкого [14].

С совершенствованием методов доставки излучения частота РИП снижается следующим образом:

- 30–35 % – при статической 3D-ЛТ при любом симптоматическом пневмоните G2<sup>+</sup> (≥ 2-й степени);
- 24–34 % – при ЛТ с модуляцией интенсивности (*Intensity-Modulated RadioTherapy – IMRT*) / объемно-дуговых методах (*Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT*);
- 9,4 % – при стереотаксической объемной ЛТ (*Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT*);
- < 5 % – при протонной терапии [9, 15].

При использовании современных методов ЛТ значительно снижаются, в частности, самые высокие уровни токсичности. По данным предыдущих исследований с участием пациентов с немелкоклеточным

раком легких III стадии, последовательно прошедших консолидацию с дурвалумабом, частота пневмонита G3<sup>+</sup> составила 7 % (34 % – при G2<sup>+</sup>) [6]. Аналогичным образом *X.Hu et al.* сообщает о G3<sup>+</sup>-пневмоните у 1 % пациентов, а *T.Shintani et al.* [16] – у 5 % (35 % – при G2<sup>+</sup>). Хотя протонная терапия кажется многообещающей в снижении РИП, необходимо прямое сравнение с современными фотонными методами [15]. Реже сообщается о позднем РИФЛ при использовании IMRT – около 30 % (G1) и единичных случаях – G3<sup>+</sup> [17].

*M.Konkol et al.* [7] описаны следующие основные факторы риска:

- хроническая обструктивная болезнь легких и интерстициальные болезни легких;
- возраст старше 65 лет;
- курение;
- расположение опухоли в средней или нижней части легкого;
- дозозависимый эффект ЛТ;
- наличие сопутствующего лечения (хирургического, химиотерапевтического, гормонального и т. п.).

Стоит подчеркнуть, что по результатам многих работ «год приема пациента» (или аналогичный) упоминается как независимый фактор риска легочной токсичности, что доказывает важность опыта лечебного центра и кривой обучения при внедрении любого нового метода в медицине [15, 18].

## Патогенез состояния

Патобиология ПЛПЛ сложна и остается не до конца изученной. Однако имеются данные о вовлечении

стимулируемой ионизирующим излучением активации эволюционно консервативных воспалительных путей, включая рецепторы распознавания патогена, такие как семейство *Toll*-подобных рецепторов [8, 19]. Опосредованное ионизирующим излучением воспаление вызывает повышенную лейкоцитарную инфильтрацию, повышенную проницаемость эндотелиальных и эпителиальных барьеров легких и увеличение циркулирующих концентраций множества воспалительных цитокинов и факторов роста, событий, связанных как с развитием, так и с тяжестью лучевого повреждения [20, 21]. Кроме того, воспаление, стимулированное ионизирующим излучением, является ключевым фактором фиброгенеза [20, 22, 23], превращения фибробластов в миофибробласты и избыточного отложения коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса (см. рисунок).

С точки зрения молекулярной биологии выявлено несколько генетических паттернов развития ПЛПЛ. *Z.Yan et al.* [24] предоставлены убедительные доказательства того, что ионизирующее излучение вызывает снижение уровня *miR-486-3p*. Предполагается, что это вызвано увеличением фактора, ингибирующего транскрипцию гена *BCL6*. Также продемонстрировано, что *miR-486-3p* ингибирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода путем угнетения экспрессии его целевого гена *Snail*, таким образом облегчая ПЛПЛ. Хотя по данным этого исследования и продемонстрировано, что изменения в оси *BCL6/miR-486-3p/Snail* индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход и способствуют образованию ПЛПЛ, оно все еще далеко от выяснения истинного механизма изучаемого процесса.

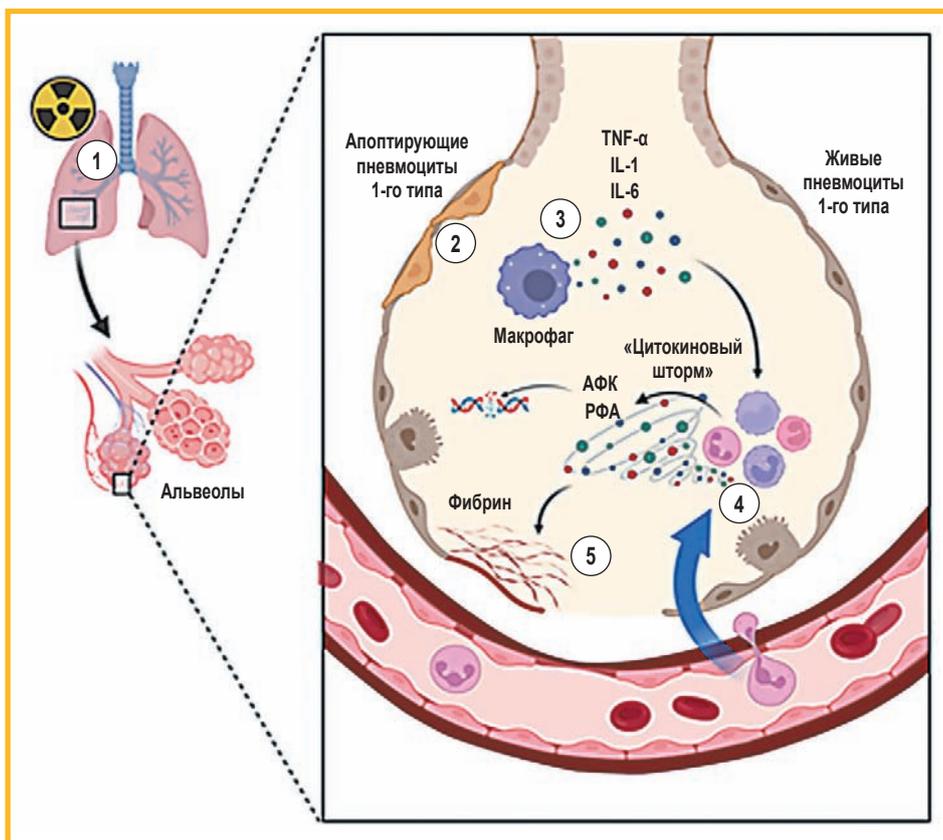


Рисунок. Патогенез постлучевого поражения легких: 1 – воздействие ионизирующего излучения; 2 – апоптоз клеток, активация местного иммунитета; 3 – активация макрофагов, выброс цитокинов; 4 – запуск клеточного иммунного ответа, выброс активных форм кислорода и азота; 5 – развитие фиброза

Примечание: TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; АФК – активные формы кислорода; РФА – реактивные формы азота.

Figure. Pathogenesis of radiation-induced lung injury: 1 – Exposure to ionizing radiation; 2 – Cell apoptosis, activation of local immunity; 3 – Activation of macrophages, release of cytokines; 4 – Triggering the cellular immune response, release of reactive oxygen species and nitrogen; 5 – The development of fibrosis

## Диагностика

Клиническая диагностика ПЛПЛ не проста, т. к. у большинства пациентов симптомы минимальны, неспецифичны, требуется длительный период наблюдения [11, 25].

Проявления РИП могут различаться от субклинических рентгенографических признаков до угрожающего жизни заболевания, при котором требуется госпитализация. Наиболее частыми симптомами являются общая усталость, сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка (обычно умеренная), иногда – плевральные боли [7]. Если объем повреждений легкого достаточно велик, то РИФЛ может привести к дыхательной недостаточности. Обширный РИФЛ может проявляться прогрессирующей одышкой, развитием легочной гипертензии и *cor pulmonale*, включая возможный фатальный сценарий [26].

Рентгенологические признаки поражения легких не всегда соответствуют клиническим симптомам. Кроме того, лучевые методы диагностики имеют ряд ограничений по показаниям и частоте применения. Основные признаки, обнаруживаемые по данным компьютерной томографии ОГК, следующие:

- уплотнения по типу «матового стекла»;
- участки консолидации легочной ткани;
- тракционные бронхоэктазы [7, 27].

На более поздних стадиях, примерно через 12 мес. после ЛТ, выявляется фиброз легких – нарушение архитектоники легкого, уменьшение его объема, тракционные бронхоэктазы [7, 14, 27].

Нарушения легочной вентиляции, измеряемые с помощью спирометрии и бодиплетизмографии, а также нарушения газообмена, определяемые при проведении теста диффузионной способности легких, указываются как прогностические факторы РИП [28, 29]. Легкое не является однородным органом, при этом у больных раком легкого в ответ на ЛТ происходят отчетливые изменения в различных функциональных областях [18, 30]. После ЛТ умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) может свидетельствовать о незначительном развитии бронхиальной обструкции вследствие отека тканей. Снижение форсированной жизненной емкости и общей емкости легких свидетельствуют о некоторой степени ригидности легких, поскольку оба показателя являются индикаторами легочного комплаенса. По мере облучения больших объемов возникает более значительное снижение общей емкости легких и впоследствии – скоростных показателей функции внешнего дыхания. Снижение диффузионной способности легких после ЛТ, вероятно, относится к интерстициальному повреждению легочной ткани и нарушению газообмена через альвеолокапиллярную мембрану [31]. По данным перспективного исследования с участием больных немелкоклеточным раком легкого оценивалась функция легких с помощью широкого спектра легочных тестов. Показано, что снижение исходного  $ОФВ_1$  ( $p = 0,02$ ) и диффузионной способности легких ( $p = 0,02$ ), а также увеличение фракции выдыхаемого оксида азота ( $p = 0,04$ ) корре-

лируют с развитием РИП [32]. Следует отметить, что снижение функции легких наблюдается до появления симптомов у пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких. Легочные функциональные тесты оказались полезными инструментами для раннего выявления изменений легочной ткани, вызванных ионизирующим излучением, однако при этом требуется дальнейшее изучение [33, 34].

## Перспективные направления профилактики

*K. Tsoyi et al.* [35] также описывается важная роль синдекана-2 в профилактике развития РИФЛ и ингибировании активации фибробластов через CD148-ассоциированный PI3K / Akt / ROCK-путь. Синдеканы – семейство 4 трансмембранных гепаран-сульфатных протеогликанов, которые экспрессируются во многих типах клеток и могут играть защитную роль при легочном фиброзе [36]. Согласно данным, полученным экспериментальным путем на мышах, гиперэкспрессия синдекана-2 обладает протективным эффектом через индукцию пролиферации фибробластов и их дифференциацию в миофибробласты при различных вариантах РИФЛ, при этом отмечено повышение выживаемости трансгенных лабораторных животных.

Описанные механизмы развития ПЛПЛ создают обширную сеть мишеней, при воздействии на которые можно подавить процесс повреждения легких. Однако достоверной эффективности существующих экспериментальных и клинических методов лечения, нейтрализующих провоспалительные цитокины в качестве стратегии уменьшения ПЛПЛ, индуцированного ионизирующим излучением, не показано [11]. По результатам эксперимента по использованию человеческого никотинамидфосфорибозилтрансфераза (eNAMPT)-нейтрализующего моноклонального антитела в качестве терапевтической стратегии для значительного снижения тяжести ПЛПЛ путем подавления TGF- $\beta$ -, IL-1 $\beta$  и опосредованных активными формами кислорода фиброгенных сигнальных путей *A. Garcia et al.* [37] на мышах и макаках доказано, что внеклеточная eNAMPT имеет корреляции с тяжестью течения ПЛПЛ.

Описаны различные стратегии профилактики и лечения фиброза легких, в т. ч. биологическая терапия и противовоспалительные агенты, в т. ч. глюкокортикостероиды [38]. Однако стоит отметить, что проводились исследования идиопатического легочного фиброза, при этом существенного улучшения качества жизни пациентов не показано. Таким образом, поиск эффективных противовоспалительных стратегий для уменьшения частоты и тяжести ПЛПЛ по-прежнему остается актуальным.

## Заключение

ПЛПЛ у пациентов с ЗНО ОГК является распространенным, но малоизученным побочным эффектом ЛТ, осложняющим клиническое течение основного заболевания и ухудшающим качество жизни пациента. За последние годы достигнут значительный прогресс

в понимании многофакторных патофизиологических механизмов развития РИП и РИФЛ, определены факторы риска данных состояний. Однако сохраняется необходимость дальнейшего изучения специфических прогностических факторов ПЛПЛ, заслуживают внимания неинвазивные методы диагностики функционального состояния респираторной системы. Перспективными направлениями будущих исследований представляются разработка индивидуального клинического мониторинга и мониторинга функции легких, специфических методов лечения, предотвращения и уменьшения последствий ПЛПЛ у пациентов с ЗНО ОГК с целью создания единой системы профилактики и реабилитации ПЛПЛ в процессе комплексного лечения.

## Литература

1. Фаттахов Т., Миронова А., Пянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20 (4): 5–20. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20.
2. Cancer Today: International Association of Cancer Registries (IACR). 2020. Cancer fact sheet: all cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/en>
3. Franceschini D., Comito T., Di Gallo A. et al. Stereotactic body radiation therapy for lung and liver oligometastases from breast cancer: toxicity data of a prospective non-randomized phase II trial. *Curr. Oncol.* 2022; 29 (10): 7858–7867. DOI: 10.3390/CURRONCOL29100621.
4. Polgár C., Kahán Z., Ivanov O. et al. Radiotherapy of breast cancer – professional guideline 1<sup>st</sup> central-eastern European professional consensus statement on breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2022; 28: 1610378. DOI: 10.3389/pore.2022.1610378.
5. Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Медведева К.Е. И др. Нетрадиционные режимы фракционирования в лечении неоперабельного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18 (4): 21–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26.
6. Сычева М.Г., Грушина Т.И. Фармакотерапия радиационно-индуцированных повреждений легких у онкологических больных. *Пульмонология*. 2013; (5): 57–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-57-60.
7. Konkol M., Śniatała P., Milecki P. Radiation-induced lung injury – what do we know in the era of modern radiotherapy? *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2022; 27 (3): 552–565. DOI: 10.5603/RPOR.A2022.0046.
8. Straub J.M., New J., Hamilton C.D et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (11): 1985–1994. DOI: 10.1007/S00432-015-1974-6.
9. Käsman L., Dietrich A., Staab-Weijnitz C.A. et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat. Oncol.* 2020; 15 (1). DOI: 10.1186/S13014-020-01654-9.
10. Podlesnikar T., Berlot B., Dolenc J. et al. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: the role of multimodality cardiovascular imaging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 887705. DOI: 10.3389/FCVM.2022.887705.
11. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.03.033.
12. Wang Z., Huo B., Wu Q. et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2941. DOI: 10.1038/s41598-020-60063-w.
13. Zhong D., Wu C., Bai J. et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (16): e19695. DOI: 10.1097/MD.00000000000019695.
14. Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruiz F. et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 9. DOI: 10.1186/S12890-020-01376-4.
15. Liao Z., Lee J.J., Komaki R. et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18): 1813–1822. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0720.
16. Shintani T., Kishi N., Matsuo Y. et al. Incidence and risk factors of symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and consolidation durvalumab. *Clin. Lung Can.* 2021; 22 (5): 401–410. DOI: 10.1016/J.CLCC.2021.01.017.
17. Hu X., Bao Y., Xu Y. et al. Final report of a prospective randomized study on thoracic radiotherapy target volume for limited-stage small cell lung cancer with radiation dosimetric analyses. *Cancer*. 2020; 126 (4): 840–849. DOI: 10.1002/CNCR.32586.
18. Schytte T., Bentzen S.M., Brink C., Hansen O. Changes in pulmonary function after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 23–28. DOI: 10.1016/J.RADONC.2015.09.029.
19. Huang Y., Zhang W., Yu F., Gao F. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Med. Scie. Monit.* 2017; 23: 344–3450. DOI: 10.12659/MSM.902353.
20. Lierova A., Jelcova M., Nemcova M. et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (6): 709–753. DOI: 10.1093/JRR/RRY067.
21. Bime C., Casanova N.G., Nikolich-Zugich J. et al. Strategies to DAMPEN COVID-19-mediated lung and systemic inflammation and vascular injury. *Trans. Res.* 2021; 232: 37–48. DOI: 10.1016/J.TRSL.2020.12.008.
22. Cytlak U.M., Dyer D.P., Honeychurch J. et al. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22 (2): 124–138. DOI: 10.1038/S41577-021-00568-1.
23. Wang T., Mathew B., Wu X. et al. Nonmuscle myosin light chain kinase activity modulates radiation-induced lung injury. *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 234–239. DOI: 10.1086/686491.
24. Yan Z., Ao X., Liang X. et al. Transcriptional inhibition of miR-486-3p by BCL6 upregulates Snail and induces epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 104. DOI: 10.1186/S12931-022-02024-7.
25. Sato H., Ebi J., Tamaki T. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (3): 298–302. DOI: 10.1093/JRR/RRY001.
26. Giuranno L., Ient J., De Ruyscher D., Vooijs M.A. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front. Oncol.* 2019; 9: 877. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
27. Benveniste M.F., Gomez D., Carter B.W. et al. Recognizing radiation therapy-related complications in the chest. *Radiographics*. 2019; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rg.2019180061.
28. Linam J.M., Madtes D., Chow L. et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J. Solid Tumors*. 2012; 3 (1): 6–13. DOI: 10.5430/jst.v3n1p6.
29. Torre-Bouscoulet L., Muñoz-Montaño W.R., Martínez-Briseño D. et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 72. DOI: 10.1186/s12931-018-0775-2.
30. Yuan S.T., Frey K.A., Gross M.D. et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (4): e631–638. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.044.
31. Rawat S., Kumar G., Puri A. et al. Correlation of six-minute walk test, pulmonary function test and radiation pneumonitis in the management of carcinoma of oesophagus: a prospective pilot study. *J. Radiother. Pract.* 2011; 10 (3): 191–199. DOI: 10.1017/S146039691000035X.
32. Torre-Bouscoulet L., Arroyo-Hernández M., Martínez-Briseño D. et al. Longitudinal evaluation of lung function in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 101 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.014.
33. Claude L., Pérol D., Ginetet C. et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-

- cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother. Oncol.* 2004; 71 (2): 175–181. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005.
34. Wang J., Cao J., Yuan S. et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (3): 798–804. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.040.
  35. Tsoyi K., Chu S.G., Patino-Jaramillo N.G. et al. Syndecan-2 attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast activation by regulating PI3K/Akt/ROCK pathway via CD148. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58 (2): 208–215. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0088OC.
  36. Woods A. Syndecans: transmembrane modulators of adhesion and matrix assembly. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (8): 935–941. DOI: 10.1172/JCI12802.
  37. Garcia A.N., Casanova N.G., Kempf C.L. et al. eNAMPT is a novel damage-associated molecular pattern protein that contributes to the severity of radiation-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66 (5): 497–509. DOI: 10.1165/RCMB.2021-0357OC.
  38. Zhao W., Wang L., Wang Y. et al. Injured endothelial cell: a risk factor for pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8749. DOI: 10.3390/ijms24108749.

Поступила: 31.08.23  
Принята к печати: 24.04.24

## References

1. Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O. [Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2021; 20 (4): 5–20. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-0-4-5-20 (in Russian).
2. Cancer Today: International Association of Cancer Registries (IACR). 2020. Cancer fact sheet: all cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/en>
3. Franceschini D., Comito T., Di Gallo A. et al. Stereotactic body radiation therapy for lung and liver oligometastases from breast cancer: toxicity data of a prospective non-randomized phase II trial. *Curr. Oncol.* 2022; 29 (10): 7858–7867. DOI: 10.3390/CURRONCOL29100621.
4. Polgár C., Kahán Z., Ivanov O. et al. Radiotherapy of breast cancer – professional guideline 1<sup>st</sup> central-eastern European professional consensus statement on breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2022; 28: 1610378. DOI: 10.3389/pore.2022.1610378.
5. Gogolin D.V., Gulidov I.A., Medvedeva K.E. et al. [Unconventional fractionation radiotherapy regimens in treatment of inoperable lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2019; 18 (4): 21–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26 (in Russian).
6. Sycheva M.G., Grushina T.I. [Pharmacotherapy of radiation-induced pulmonary lesions in oncologic patients]. *Pul'monologiya.* 2013; (5): 57–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-57-60 (in Russian).
7. Konkol M., Śniatała P., Milecki P. Radiation-induced lung injury – what do we know in the era of modern radiotherapy? *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2022; 27 (3): 552–565. DOI: 10.5603/RPOR.A2022.0046.
8. Straub J.M., New J., Hamilton C.D. et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (11): 1985–1994. DOI: 10.1007/S00432-015-1974-6.
9. Käsman L., Dietrich A., Staab-Weijnitz C.A. et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat. Oncol.* 2020; 15 (1). DOI: 10.1186/S13014-020-01654-9.
10. Podlesnikar T., Berlot B., Dolenc J. et al. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: the role of multimodality cardiovascular imaging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 887705. DOI: 10.3389/FCVM.2022.887705.
11. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.03.033.
12. Wang Z., Huo B., Wu Q. et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2941. DOI: 10.1038/s41598-020-60063-w.
13. Zhong D., Wu C., Bai J. et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (16): e19695. DOI: 10.1097/MD.00000000000019695.
14. Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruiz F. et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 9. DOI: 10.1186/S12890-020-01376-4.
15. Liao Z., Lee J.J., Komaki R. et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18): 1813–1822. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0720.
16. Shintani T., Kishi N., Matsuo Y. et al. Incidence and risk factors of symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and consolidation durvalumab. *Clin. Lung Can.* 2021; 22 (5): 401–410. DOI: 10.1016/J.CLLC.2021.01.017.
17. Hu X., Bao Y., Xu Y. et al. Final report of a prospective randomized study on thoracic radiotherapy target volume for limited-stage small cell lung cancer with radiation dosimetric analyses. *Cancer.* 2020; 126 (4): 840–849. DOI: 10.1002/CNCR.32586.
18. Schytte T., Bentzen S.M., Brink C., Hansen O. Changes in pulmonary function after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 23–28. DOI: 10.1016/J.RADONC.2015.09.029.
19. Huang Y., Zhang W., Yu F., Gao F. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Med. Scie. Monit.* 2017; 23: 344–3450. DOI: 10.12659/MSM.902353.
20. Lierova A., Jelicova M., Nemcova M. et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (6): 709–753. DOI: 10.1093/JRR/RRY067.
21. Bime C., Casanova N.G., Nikolich-Zugich J. et al. Strategies to DAMPen COVID-19-mediated lung and systemic inflammation and vascular injury. *Trans. Res.* 2021; 232: 37–48. DOI: 10.1016/J.TRSL.2020.12.008.
22. Cytlak U.M., Dyer D.P., Honeychurch J. et al. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22 (2): 124–138. DOI: 10.1038/S41577-021-00568-1.
23. Wang T., Mathew B., Wu X. et al. Nonmuscle myosin light chain kinase activity modulates radiation-induced lung injury. *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 234–239. DOI: 10.1086/686491.
24. Yan Z., Ao X., Liang X. et al. Transcriptional inhibition of miR-486-3p by BCL6 upregulates Snail and induces epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 104. DOI: 10.1186/S12931-022-02024-7.
25. Sato H., Ebi J., Tamaki T. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (3): 298–302. DOI: 10.1093/JRR/RRY001.
26. Giuranno L., Ient J., De Ruysscher D., Vooijs M.A. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front. Oncol.* 2019; 9: 877. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
27. Benveniste M.F., Gomez D., Carter B.W. et al. Recognizing radiation therapy-related complications in the chest. *Radiographics.* 2019; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rg.2019180061.
28. Linam J.M., Madtes D., Chow L. et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J. Solid Tumors.* 2012; 3 (1): 6–13. DOI: 10.5430/jst.v3n1p6.
29. Torre-Bouscoulet L., Muñoz-Montaña W.R., Martínez-Briseño D. et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 72. DOI: 10.1186/s12931-018-0775-2.
30. Yuan S.T., Frey K.A., Gross M.D. et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (4): e631–638. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.044.
31. Rawat S., Kumar G., Puri A. et al. Correlation of six-minute walk test, pulmonary function test and radiation pneumonitis in the management of carcinoma of oesophagus: a prospective pilot study. *J. Radiother. Pract.* 2011; 10 (3): 191–199. DOI: 10.1017/S146039691000035X.
32. Torre-Bouscoulet L., Arroyo-Hernández M., Martínez-Briseño D. et al. Longitudinal evaluation of lung function in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 101 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.014.
33. Claude L., Pérol D., Ginestet C. et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in

- non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother. Oncol.* 2004; 71 (2): 175–181. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005.
34. Wang J., Cao J., Yuan S. et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (3): 798–804. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.040.
35. Tsoyi K., Chu S.G., Patino-Jaramillo N.G. et al. Syndecan-2 attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast activation by regulating PI3K/Akt/ROCK pathway via CD148. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58 (2): 208–215. DOI: 10.1165/ajrmb.2017-0088OC.
36. Woods A. Syndecans: transmembrane modulators of adhesion and matrix assembly. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (8): 935–941. DOI: 10.1172/JCI12802.
37. Garcia A.N., Casanova N.G., Kempf C.L. et al. eNAMPT is a novel damage-associated molecular pattern protein that contributes to the severity of radiation-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66 (5): 497–509. DOI: 10.1165/RCMB.2021-0357OC.
38. Zhao W., Wang L., Wang Y. et al. Injured endothelial cell: a risk factor for pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8749. DOI: 10.3390/ijms24108749.

Received: August 31, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Логинава Ирина Юрьевна** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i\_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

**Irina Yu. Loginova**, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i\_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

**Каменская Оксана Васильевна** – д. м. н., заведующая лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o\_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

**Oksana V. Kamenskaya**, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o\_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

**Даниленко Сергей Олегович** – младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: danilenko\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-0946>)

**Sergey O. Danilenko**, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: danilenko\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-0946>)

**Клинкова Ася Станиславовна** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a\_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

**Asya S. Klinkova**, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical

Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a\_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

**Поротникова Светлана Сергеевна** – младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>)

**Svetlana S. Porotnikova**, Junior Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>)

**Жеравин Александр Александрович** – к. м. н., ведущий научный сотрудник Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a\_zheravin@meshalkin.ru

**Alexander A. Zheravin**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a\_zheravin@meshalkin.ru

**Красильников Сергей Эдуардович** – д. м. н., директор Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>)

**Sergey E. Krasilnikov**, Doctor of Medicine, Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>)

**Чернявский Александр Михайлович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a\_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

**Alexander M. Chernyavsky**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a\_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

## Участие авторов

**Каменская О.В., Логинава И.Ю.** – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи  
**Логинава И.Ю., Даниленко С.О., Клинкова А.С., Поротникова С.С., Жеравин А.А.** – сбор и обработка материала  
**Логинава И.Ю., Даниленко С.О.** – написание текста статьи  
**Красильников С.Э., Чернявский А.М.** – редактирование и финальное утверждение рукописи

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

**Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu.** – concept and design of the study, manuscript editing  
**Loginova I.Yu., Danilenko S.O., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Zheravin A.A.** – collection and processing of the material  
**Loginova I.Yu., Danilenko S.O.** – writing the text of the article  
**Krasilnikov S.E., Chernyavsky A.M.** – editing and final approval of the manuscript.

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

# Характеристика пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики

Е.А.Бородулина<sup>1</sup>, С.Ю.Пушкин<sup>2</sup>, Е.В.Яковлева<sup>1</sup> ✉, Д.В.Люкшин<sup>1</sup>, Е.И.Поваляев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина»: 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, 159

<sup>3</sup> Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»»: 443001, Россия, Самара, Чапаевская, 227

## Резюме

Саркоидоз — мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризуемое образованием гранулем в различных органах, преимущественно в легких и лимфатических узлах (ЛУ). Тактика обследования и лечения пациентов с саркоидозом остается спорной. Дифференциальная диагностика саркоидоза чаще всего проводится с туберкулезом. **Целью** исследования явились определение характеристики пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики и их оценка в плане дифференциальной диагностики с туберкулезом легких. **Материалы и методы.** Изучены истории болезни пациентов, получавших лечение в отделении торакальной хирургии в течение 3 лет с целью верификации диагноза саркоидоз. Для получения биоптатов во всех случаях были применены видеоторакоскопические методы как наиболее оптимальные по соотношению безопасности для пациента и диагностической ценности. Биоптаты направлялись на гистологическое исследование. Диагноз саркоидоз устанавливался при обнаружении характерной саркоидной гранулемы. **Результаты.** Гистологически подтвержденный саркоидоз впервые диагностирован у 64 больных (42 (65,6 %) женщины и 22 (34,4 %) мужчины; средний возраст —  $48,4 \pm 11,6$  года). С учетом клинко-рентгенологических особенностей из 64 пациентов предварительный диагноз туберкулез установлен у 26 (40,6 %), среди них у 19 (73,1 %) туберкулез был исключен фтизиатром на этапе обследования, у 7 (26,9 %) — после проведенного курса противотуберкулезного лечения. После гистологического подтверждения саркоидоза наиболее частым диагнозом явился саркоидоз легких (30 (46,9 %) из 64 пациентов) и саркоидоз ЛУ и легких — у 25 (39,1 %). Значительно реже наблюдались саркоидоз ЛУ — в 5 (7,8 %) случаях, саркоидоз других локализаций — в 4 (6,3 %) случаях. С учетом пола самой многочисленной группой пациентов с впервые выявленным саркоидозом оказались 20 (31,3 %) женщин в возрасте 35–64 лет с саркоидозом ЛУ и легких. **Заключение.** Диагностика саркоидоза представляет значительные трудности при начальном обследовании пациентов. В обследовании пациента с впервые выявленными изменениями в легких с поражением внутригрудных ЛУ и синдромом диссеминации при отсутствии убедительных данных за туберкулез и воспалительных изменений в крови, отрицательном результате анализа на инфекцию вирусом иммунодефицита человека, при наличии длительного контакта с пылью, особенно если пациент — женского пола, курс противотуберкулезного лечения не оправдан. При морфологической верификации диагноза сокращаются сроки установления диагноза и исключается неправильное назначение химиотерапии.

**Ключевые слова:** саркоидоз, диагностика, туберкулез, видеоторакоскопия, биопсия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларацией по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005). Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Поражения легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (№ 121051700033-3 от 14.05.21). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных.

© Бородулина Е.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Бородулина Е.А., Пушкин С.Ю., Яковлева Е.В., Люкшин Д.В., Поваляев Е.И. Характеристика пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 478–486. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-478-486

## Characteristics of patients with sarcoidosis that was diagnosed using invasive methods

E.A. Borodulina<sup>1</sup>, S.Yu. Pushkin<sup>2</sup>, E.V. Yakovleva<sup>1</sup> ✉, D.V. Lyukshin<sup>1</sup>, E.I. Povalyayev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V.D.Seredavin”: ul. Tashkentskaya 159, Samara, 443095, Russia

<sup>3</sup> Private Institution Educational organization of Higher Education “Medical University “Reaviz”, Russian Federation: ul. Chapaevskaya 227, Samara, 443001, Russia

## Abstract

Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown origin that is characterized by formation of granulomas in various organs, predominantly lungs and lymph nodes. The approaches to evaluation and treatment of patients with sarcoidosis are controversial. Differential diagnosis of sarcoidosis is most often carried out with tuberculosis (TB). **The aim** of the study was to determine the characteristics of patients with sarcoidosis diagnosed using invasive diagnostic methods and assessment of these characteristics for differential diagnosis with tuberculosis. **Methods.** The medical histories of patients admitted to the thoracic surgery department to verify the diagnosis of sarcoidosis were studied. Videothoracoscopy was chosen to obtain biopsy samples as the safest and the most valuable diagnostic procedure. Sarcoidosis was diagnosed when a characteristic granuloma was detected by pathology. **Results.** Of the 64 cases, 42 (65.6%) were women and 22 (34.4%) were men. The mean age was  $48.4 \pm 11.6$  years. Of the 64 patients studied, 26 (40.6%) people had a preliminary diagnosis of tuberculosis. In 19 (73.1%) of these cases, tuberculosis was excluded by a tuberculosis specialist, and in 7 (26.9%) cases TB was excluded after the anti-tuberculosis treatment course. Based on the histology, the most common types of sarcoidosis were pulmonary (30/64, 46.9%) and combined lymph node and pulmonary sarcoidosis 25 (39.1%). Sarcoidosis of the lymph nodes 5 (7.8%) and sarcoidosis of other locations 4 (6.3%) were much less common. The largest group of patients were women with sarcoidosis of the lymph nodes and lungs 20 (31.3%) aged 35–64 years. **Conclusion.** Diagnosis of sarcoidosis is difficult. When examining a patient with newly identified changes in the lungs and lymph nodes and dissemination syndrome, the anti-tuberculosis treatment not justified in the absence of convincing evidence for tuberculosis, a negative test for HIV infection, in the absence of inflammatory changes in the blood, in the presence of prolonged contact with dust and when the patient is female. Morphological verification of the diagnosis will reduce the time required for diagnosis and eliminate the incorrect prescription of chemotherapy.

**Key words:** sarcoidosis, diagnosis, tuberculosis, videothoracoscopy, biopsy.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

**Ethical expertise.** The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, revision 2013) and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005). The study was carried out as part of the R&D project “Lung lesions of infectious etiology. Improving methods of detection, diagnosis and treatment” (number 121051700033-3 dated May 14, 2021). Voluntary informed consent was obtained from all patients to participate in the study and use their clinical and physiological data for scientific purposes.

© Borodulina E.A. et al., 2024

For citation: Borodulina E.A., Pushkin S.Yu., Yakovleva E.V., Lyukshin D.V., Povalyaev E.I. Characteristics of patients with sarcoidosis diagnosed for the first time using invasive methods. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 478–486 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-478-486

Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шаумана) – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием гранулем в различных органах, преимущественно в легких и лимфатических узлах (ЛУ) [1–7].

В разных странах мира проводятся различные исследования, направленные на поиск причин саркоидоза и унификацию его диагностики и принципов лечения. При этом клинический портрет больного саркоидозом по-прежнему остается размытым, а тактика обследования и дальнейшего ведения пациента – спорной [2, 8–13].

Диагноз саркоидоз не стандартизирован, не имеет патогномичных симптомов, но основывается на 3 следующих критериях:

- характерная клиническая и / или рентгенологическая картина;
- гистологическое подтверждение гранулематозного воспаления без некротизирования в одной или нескольких тканях;
- исключение альтернативных причин гранулематоза [1, 14–18].

В диагностике учитываются некоторые редко встречающиеся клинические особенности, которые считаются высокоспецифичными для саркоидоза:

- ознобленная волчанка;
- синдром Хеерфорда (увеопаротидная лихорадка) [9, 15, 19, 20].

Поражение внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) встречается у 90 % пациентов с симметричной двусторонней внутригрудной лимфаденопатией и / или диссеминированным поражением легких с очагами преимущественно вдоль лимфатических структур. Среди внелегочных проявлений наиболее частыми (25–50 %) являются поражения кожи, увеиты, поражение печени или селезен-

ки, периферическая и абдоминальная лимфаденопатия и артрит мелких суставов [1, 15, 19–21].

Основу дифференциальной диагностики саркоидоза составляют визуализирующие методики и морфологическая верификация, которая подразумевает использование различных по степени инвазивного вмешательства методов:

- фибробронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией;
- трансторакальная биопсия под контролем рентгеноскопии или ультразвукового исследования;
- видеоторакоскопия;
- диагностическая торакотомия [22–26].

Дифференциальная диагностика саркоидоза чаще всего проводится с туберкулезом [1, 5, 6, 14, 16]. Сокращение сроков диагностики в настоящее время представляется возможным только с помощью морфологической верификации.

Целью исследования явились определение характеристик пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики и их оценка в плане дифференциальной диагностики с туберкулезом легких.

## Материалы и методы

Изучены истории болезни пациентов ( $n = 64$ ), получавших лечение в отделении торакальной хирургии. Применялись стандартные методы опроса, сбор данных анамнеза жизни и анамнеза настоящего заболевания, проведены осмотр и физикальное обследование пациентов. Выполнены инструментальные методы исследования – рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях при помощи цифрового рентгенодиагностического комплекса APOLLO, компьютерная

томография (томограф *Somatom Perspective 128 Ecoline*), пульсоксиметрия.

Лабораторные исследования включали в себя обследование на инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) методом иммуноферментного анализа, микроскопию мокроты / лаважной жидкости по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетический метод обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза *GeneXpert MTB/RIF*, посев мокроты / бронхоальвеолярный лаваж на жидкие среды (*Bactec TM MGIT 960*), определение параметров общего (клинического) и биохимического анализов крови.

Таким образом, обследованы пациенты ( $n = 64$ : 42 (65,6 %) женщины, 22 (34,4 %) мужчины; средний возраст – 48,4 ± 11,6 года) с впервые диагностированным гистологически подтвержденным саркоидозом. С целью получения материала для гистологического подтверждения саркоидоза во всех случаях были применены видеоторакоскопические методы как наиболее оптимальные по соотношению безопасности для пациента и диагностической ценности. Проводилось гистологическое исследование биоптатов с окраской гематоксилином-эозином и цифровым цветным фотографированием с 100-, 200- и 400-кратным увеличением; диагноз саркоидоз ставился при обнаружении характерной саркоидной гранулемы.

Статистическая обработка данных и графическая визуализация результатов проводились при помощи электронной таблицы *Excel* и программы *MedCalc 19.2.6. Statistical Software* с использованием персонального компьютера.

## Результаты

Установлено, что среди пациентов с впервые диагностированным саркоидозом преобладали женщины 35–64 лет ( $p = 0,056$ ) (табл. 1).

По месту жительства и среди мужчин, и среди женщин преобладали жители города (49 (76,6 %) жителей города и 15 (23,4 %) – сельской местности;  $p = 0,094$ ).

Из 64 обследованных большинство (38 (59,4 %)) пациентов, как мужчин, так и женщин ( $p = 0,74$ ), имели постоянную занятость, безработными являлись

Таблица 1  
Распределение пациентов по полу и возрасту;  $n$  (%)

Table 1  
Distribution of patients by gender and age;  $n$  (%)

Пол	Распределение по группам		
	до 35 лет	35–64 года	65 лет и старше
Женский	12 (18,8)	19 (29,7)	11 (17,2)
Мужской	3 (4,7)	17 (26,7)	2 (3,1)

26 (40,6 %). Среди возможных патогенных факторов у 6 пациентов – 4 женщин (2 – жительницы города, 2 – села) и 2 мужчин (оба проживают в городе) – отмечались повышенная загрязненность и пылевой фактор по месту работы (бурильщики, уборщики и др.). Кроме того, 12 (28,6 %) женщин из 42 и 11 (50 %) мужчин из 22 работали в офисе, где также возможно вдыхание офисной (конторской) пыли. Суммарно данный фактор – воздействие пыли – установлен у 16 (38,1 %) из 42 женщин и 13 (59,1 %) из 22 мужчин ( $p = 0,11$ ); из 38 работающих пациентов – у 29 (76,3 %) ( $p = 0,003$ ).

Затяжной характер начала заболевания отмечен у всех пациентов, при проверочных осмотрах (в рамках диспансеризации) заболевание выявлено у 13 (20,3 %) из 64 обследованных, из числа выявленных по обращению с жалобами абсолютное большинство не могут указать точный срок появления жалоб, острого начала заболевания ни у кого не установлено.

Наиболее распространенными жалобами на момент поступления пациентов в стационар были слабость – 63 (98,4 %), одышка – 58 (90,6 %) и артралгии – 32 (50 %) случая. Несмотря на частое поражение легочной ткани, жалобы на кашель предъявляли только 3 (4,7 %) пациента. Повышение температуры тела отмечено у 20 (31,3 %), жалобы на боль в грудной клетке – у 12 (18,8 %) больных. Синдром Лефгрена (сочетание лихорадки, полиартрита, эритемы) наблюдался в 7,8 % случаев (4 женщины и 1 мужчина). В 5 (7,8 %) случаях наблюдалось ассоциированное с саркоидозом снижение зрения. Распределение жалоб пациентов в зависимости от пола представлено на рис. 1.



Рис. 1. Жалобы пациентов с впервые диагностированным саркоидозом в зависимости от пола;  $n$

Figure 1. Complaints of patients with newly diagnosed sarcoidosis depending on gender;  $n$

Таблица 2  
Лабораторные показатели пациентов на этапе диагностики саркоидоза

Table 2  
Laboratory parameters of patients at the stage of diagnosis of sarcoidosis

Показатель	Женщины	Мужчины	Референтные величины	p
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	5 (4; 6,1)	4 (4; 7,4)	4,0–9,0	0,35
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч	13 (9,2; 24,7)	10 (5,5; 17)	1–10 у мужчин 2–15 у женщин	0,27
Эритроциты, $\times 10^{12} / л$	4,6 (4,4; 4,9)	4,9 (4,4; 5,6)	4,0–5,0 у мужчин 3,9–4,7 у женщин	0,35
Гемоглобин, г / л	121 (110,4; 128,2)	130 (124,7; 148,1)	130–160 у мужчин 120–140 у женщин	0,4
Тромбоциты, $\times 10^9 / л$	238 (217,2; 263,4)	230 (197,3; 245,7)	180–320	0,36
Креатинин, мкмоль / л	75,8 (69,7; 77,8)	89,7 (77,8; 116)	62–132 у мужчин 44–97 у женщин	0,009
Мочевина, ммоль / л	4 (4; 5)	4 (4; 5,2)	2,5–8,3	0,57
Общий белок, г / л	73 (62; 86)	78 (71; 84)	65–85	0,23
АЛТ, ед. / л	21 (6; 30)	19 (9; 32)	5–42	0,78
АСТ, ед. / л	23 (9; 32)	22 (8; 34)	5–37	0,40
Билирубин, мкмоль / л	14,8 (6,7; 19,4)	12,2 (5,8; 17,3)	5,0–20,5	0,6
Глюкоза, ммоль / л	4,2 (4,1; 6,0)	5,1 (4,6; 5,9)	3,9–6,4	0,31

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Все пациенты обследованы на ВИЧ-инфекцию, в 100 % случаев – анализ отрицательный. У всех пациентов проводился стандартный набор лабораторных исследований в 1-е сутки госпитализации, который включал в себя общий (клинический) и биохимический (мочевина, креатинин, общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза) анализы крови, общий (клинический) анализ мочи.

По результатам лабораторных обследований значительных отклонений от референтных величин и клинически значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлено (табл. 2).

При лучевых методах диагностики (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, компьютерная томография) в большинстве случаев поражение легких имело вид диссеминированного процесса с лимфаденопатией или без таковой. Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов женского пола с диссеминированным поражением легких и преобладанием очаговых изменений и лимфаденопатией – 13 (20,3 %) из 64 случаев, средний возраст –  $47 \pm 4,2$  года (табл. 3).

При сравнительном анализе характера поражений легких в зависимости от пола статистически значимых отличий между мужчинами и женщинами не выявлено (рис. 2).

С учетом клинико-рентгенологических особенностей у 26 (45,3 %) из 64 обследованных лиц с ограниченной диссеминацией в верхних отделах легких установлен предварительный диагноз туберкулез, который после обследования, а у 7 (26,9 %) пациентов – после противотуберкулезного лечения, не подтвердился.

Таблица 3  
Изменения, выявляемые лучевыми методами, у пациентов (n = 64) с впервые диагностированным саркоидозом; n (%)

Table 3  
Changes visualized by radiation methods in patients (n = 64) with newly diagnosed sarcoidosis; n (%)

Характер изменений	Женщины	Мужчины	p
ДЗЛ <sub>очаг.</sub> + ЛАП	13 (20,3)	6 (9,4)	0,76
ДЗЛ <sub>очаг.</sub> без ЛАП	4 (6,3)	6 (9,4)	0,064
ДЗЛ <sub>интер.</sub> + ЛАП	5 (7,8)	2 (3,1)	0,73
ДЗЛ <sub>интер.</sub> без ЛАП	12 (18,8)	4 (6,3)	0,36
ЛАП без поражения легких	8 (12,5)	4 (6,3)	0,933

Примечание: ДЗЛ – диссеминированное заболевание легких, ДЗЛ<sub>очаг.</sub> – с преобладанием очагов, ДЗЛ<sub>интер.</sub> – с преобладанием интерстициальных изменений; ЛАП – лимфаденопатия.

При динамическом наблюдении пациентов с подозрением на саркоидоз в 21 (32,8 %) из 64 случаев лечение не назначалось: с учетом общего удовлетворительного состояния выбрана выжидательная тактика до установления диагноза.

В 15 (23,4 %) из 64 случаев пациентам с подозрением на пневмонию, у которых наблюдалось повышение температуры тела, при одностороннем ограниченном поражении назначалось антибактериальное лечение. Значительной динамики после курса антибактериальной терапии не наблюдалось, поэтому дифференциально-диагностический поиск продолжался.

Системные глюкокортикостероиды получали 7 (10,9 %) из 64 пациентов с подозрением на саркоидоз.

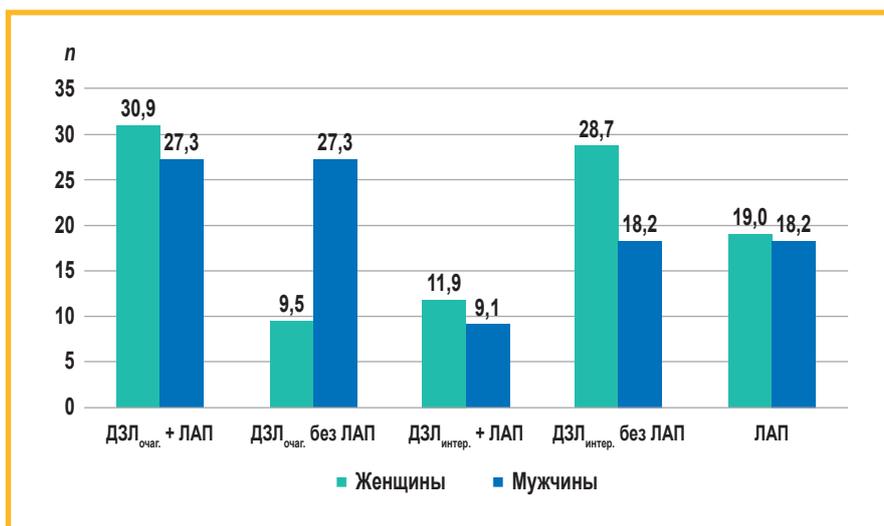


Рис. 2. Изменения, выявляемые лучевыми методами обследования, у мужчин и женщин

Примечание: ДЗЛ – диссеминированное заболевание легких, ДЗЛ<sub>очаг.</sub> – с преобладанием очагов, ДЗЛ<sub>интер.</sub> – с преобладанием интерстициальных изменений; ЛАП – лимфаденопатия.

Figure 2. Changes visualized by radiation methods in men and women

доз, а 21 (32,8 %) больной получал симптоматическое лечение – нестероидные противовоспалительные препараты, витамины, иммуностимуляторы и т. п.

Средний срок от момента появления жалоб до направления пациента в хирургическое торакальное отделение и последующей верификации диагноза составил  $8 \pm 1,2$  (1–36) мес. – у женщин и  $5,8 \pm 1,1$  (1 до 24) мес. – у мужчин ( $p = 0,084$ ). Курс химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями в противотуберкулезном диспансере в течение  $> 6$  мес. ( $16,3 \pm 3,4$  мес. – для больных, прошедших курс лечения у фтизиатра, и  $4,8 \pm 1,2$  мес. – для остальных пациентов;  $p = 0,008$ ) получили 7 (10,9 %) из 64 пациентов.

В случае отсутствия ответа на эмпирическую терапию, а также при нарастании жалоб и прогрессии

изменений по данным рентгенографии пациенты направлялись на биопсию. Из видеоторакоскопических методов в большинстве случаев (45 (70,3 %) больных) применялась видеоторакоскопическая резекция легких, реже – видеоторакоскопическая биопсия легких и ЛУ (19 (29,7 %) больных). Потребности в диагностической торакотомии для подтверждения диагноза не возникало. Дренирование плевральной полости проводилось в 10 из 45 случаев резекций легких (22,2 % случаев резекции или 15,6 % всех изучаемых случаев соответственно).

Диагноз саркоидоз устанавливался при обнаружении характерной саркоидной гранулемы, содержащей в центре эпителиоидные и гигантские клетки, макрофаги, по периферии – лимфоидные клетки и фибробласты (рис. 3, 4).

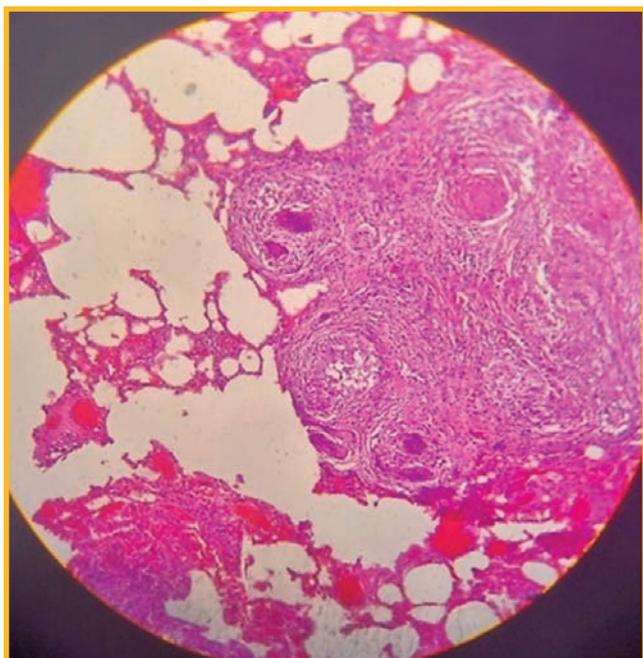


Рис. 3. Микропрепарат легкого пациентки И. 46 лет: множественные саркоидные гранулемы; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 3. Microscopic specimen of the lung of patient I., 46 years old: multiple sarcoid granulomas; hematoxylin and eosin staining;  $\times 200$

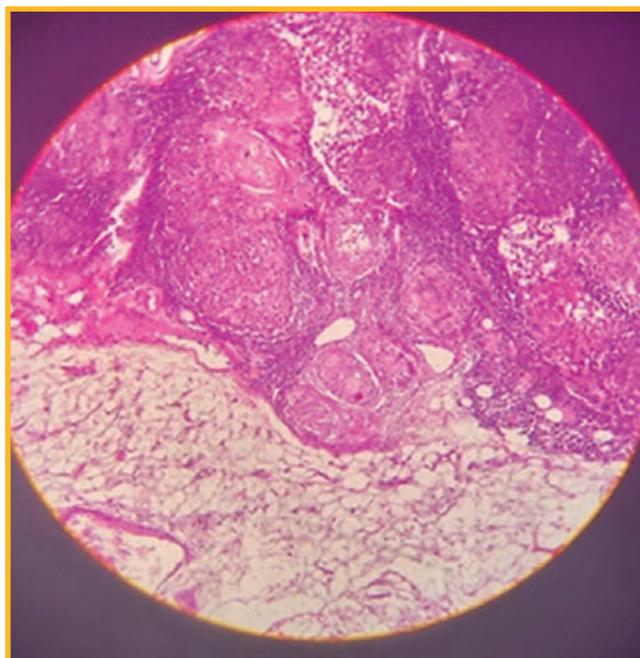


Рис. 4. Микропрепарат лимфатического узла пациентки И. 46 лет: саркоидные гранулемы; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 4. Microscopic specimen of the lymph node of patient I., 46 years old: sarcoid granulomas; hematoxylin and eosin staining;  $\times 200$

После гистологического подтверждения диагноза все случаи саркоидоза распределены по следующим клиническим вариантам:

- саркоидоз легких – у 30 (46,9 %);
- саркоидоз ЛУ и легких – у 25 (39,1 %);
- саркоидоз ЛУ – у 5 (7,8 %);
- саркоидоз других (внеторакальных) локализаций – у 4 (6,3 %) пациентов из 64 обследованных.

С учетом пола самой многочисленной группой пациентов с впервые выявленным саркоидозом оказались женщины с саркоидозом ЛУ и легких – 20 (31,3 %) случаев (табл. 4).

Таблица 4

*Клинические формы саркоидоза у мужчин и женщин (n = 64); n (%)*

Table 4

*Clinical forms of sarcoidosis in men and women (n = 64); n (%)*

Клинические формы	Женщины	Мужчины	p
D 86.0. Саркоидоз легких	18 (28,1)	12 (18,8)	0,374
D 86.1. Саркоидоз ЛУ	2 (3,1)	3 (4,7)	0,209
D 86.2. Саркоидоз ЛУ и легких	20 (31,3)	5 (7,8)	0,053
D 86.8. Саркоидоз других локализаций	2 (3,1)	2 (3,1)	0,497

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы.

При сравнительном анализе клинических проявлений выявлено отличие по частоте встречаемости ознобленной волчанки: чаще встречается при саркоидозе ЛУ и легких ( $n = 2$ ;  $p < 0,001$ ). Данное отличие нельзя рассматривать с точки зрения клинической значимости ввиду малого объема выборок. Для остальных клинических признаков статистически значимые отличия не выявлены. При сравнении лабораторных данных статистически значимых отличий между подгруппами с различными клиническими вариантами саркоидоза также не выявлено.

## Обсуждение

Полученные результаты во многом объясняют сложности диагностики и основную направленность на дифференциальную диагностику с туберкулезом. Туберкулез легких сложнее всего диагностировать при наличии ограниченной диссеминации, отсутствии микобактерий в диагностическом материале и схожести клинической картины с другими гранулематозными заболеваниями легких, к которым относится саркоидоз.

По результатам проведенного исследования можно отметить, что среди пациентов с саркоидозом преобладают пациенты женского пола. По данным многих авторов туберкулез более характерен для лиц мужского пола [27–33], чаще – молодого возраста (до 40 лет); по результатам настоящего исследования также отмечено преобладание лиц молодого возраста. В настоящее время диссеминированный туберкулез все чаще ассоциирован с ВИЧ-инфекцией [28–33], у всех пациентов с саркоидозом изучаемой груп-

пы анализ на ВИЧ отрицательный. Отмечен также различный социальный статус пациентов: больные саркоидозом – чаще работающие, отсутствие работы не связано с асоциальностью, в отличие от туберкулеза [28, 29, 32].

При изучении данных анамнеза пациентов с саркоидозом контакт с больными туберкулезом ни у кого из обследованных лиц не установлен. При диагностике туберкулеза у взрослых лиц контакт устанавливается в  $\geq 50$  % случаев [29–33]. Сроки начала заболевания трудно установить, но чаще это продолжается  $> 1$  мес., редко – острое начало. Первыми жалобами, как правило, становятся общая слабость и одышка, характерные для диссеминированного туберкулеза.

Лучевыми методами при саркоидозе выявляется диссеминированное поражение легких с преобладанием очаговых изменений и лимфаденопатия либо диссеминированное поражение легких с преобладанием интерстициальных изменений. При диссеминированном туберкулезе легких лимфаденопатия выявляется при наличии ВИЧ-инфекции.

По данным лабораторных обследований клинически значимых отклонений у пациентов с саркоидозом не выявлено, что также характерно для туберкулеза, при котором могут отсутствовать патологические изменения или встречается невыраженный лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов [29, 30, 33].

Несмотря на отсутствие специфических данных за туберкулез на этапе первичного обследования, клинко-рентгенологические данные не позволяли исключить туберкулез, что послужило основанием для проведения курса противотуберкулезного лечения 7 (10,9 %) из 64 пациентов. Данные случаи создают прецедент для исключения необоснованного лечения. В такой ситуации для установления диагноза саркоидоз ведущую роль приобретает биопсия легочной ткани с последующим гистологическим исследованием и обнаружением характерной саркоидной гранулемы, содержащей эпителиоидные, лимфоидные, гигантские клетки, макрофаги, фибробласты без зоны казеозного некроза.

## Заключение

Диагностика саркоидоза представляет значительные трудности при начальном обследовании пациентов. По результатам исследования прорисован «клинический портрет» пациента с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики. Чаще такими пациентами являются женщины 35–64 лет, проживающие в городе и имеющие постоянную работу.

В обследовании пациента с впервые выявленными изменениями в легких с поражением ВГЛУ и синдромом диссеминации при отсутствии убедительных данных за туберкулез и воспалительных изменений в крови, отрицательном анализе на ВИЧ-инфекцию, наличии длительного контакта с пылью, особенно если пациент женского пола, курс противотуберкулезного лечения проводить нецелесообразно. При мор-

фологической верификации диагноза сокращаются сроки установления диагноза и исключается необоснованное назначение химиотерапии. В таких случаях необходим коллегиальный подход, отлаженное взаимодействие врачей – пульмонолога, фтизиатра, торакального хирурга, морфолога – для определения показаний, сроков и вида хирургического вмешательства для получения гистологического материала и последующей верификации диагноза.

## Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
- Визель А.А., Сушенцова Е.В., Визель И.Ю. Анализ публикаций по саркоидозу, представленных на Российском и Европейском респираторных конгрессах 2019 г. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 68–77. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2020\\_68.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_68.pdf)
- Калачева Т.П., Федосенко С.В., Денисова О.А. и др. Клинико-функциональные особенности течения саркоидоза органов дыхания в реальной практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 204–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-204-212.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Колесников П.Е. Саркоидоз в материалах Европейского (Париж) и Российского (Москва) респираторных конгрессов 2018 года. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12 (1): 85–98. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).85-98.
- Денисова О.А., Барановская Н.В., Черногорюк Г.Э., Калачева Т.П. Саркоидоз как гранулематозная реакция на геохимические факторы окружающей среды. *Разведка и охрана недр*. 2023; (1): 21–25. DOI: 10.53085/0034-026X\_2023\_01\_21.
- Щепихин Е.И., Зайцева А.С., Семенова Л.А. и др. Саркоидоз под маской туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2021; (4): 52–58. DOI: 10.7868/S2587667821040063.
- Стрижаков Л.А., Винников Д.В., Рыбина Т.М. и др. Саркоидоз и вредные факторы производственной среды: систематический обзор исследований в странах бывшего советского союза. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (2): 91–99. DOI: 10.17116/profmed20222502191.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Роль факторов окружающей среды и профессии в формировании и течении саркоидоза. *Практическая пульмонология*. 2022; (1): 24–31. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12833.
- Cooper D., Suau S. Sarcoidosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (3): 583–591. DOI: 10.1016/j.iaac.2022.10.011.
- Hena K.M. Sarcoidosis epidemiology: race matters. *Front. Immunol.* 2020; 11: 537382. DOI: 10.3389/fimmu.2020.537382.
- Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (5): 423–429. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000798.
- Tana C., Donatiello I., Caputo A. et al. Clinical features, histopathology and differential diagnosis of sarcoidosis. *Cells*. 2021; 11 (1): 59. DOI: 10.3390/cells11010059.
- Беспалова И.Д., Романов Д.С., Денисова О.А. и др. Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023; 22 (3): 80–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-80-87.
- Сатмураев С.А., Аденев М.М., Ералиева Л.Т. и др. Саркоидозные гранулемы при бронхоскопии и лимфодиссекции (случай из практики). *Фтизиопульмонология*. 2019; (1): 18–23. Доступно на: [https://old.nnef.kz/upload/FTIZIO\\_1\\_2019.pdf](https://old.nnef.kz/upload/FTIZIO_1_2019.pdf)
- Sève P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021; 10 (4): 766. DOI: 10.3390/cells10040766.
- Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 2018; 13 (3): 325–331. DOI: 10.1007/s11739-017-1778-6.
- Аманжан А., Төрбек А.К., Оралбекова Ж. Современные проблемы диагностики саркоидоза и диссеминированного туберкулеза легких. *Научный аспект*. 2019; 12 (2): 1507–1514. Доступно на: <https://na-journal.ru/arkhiv/1869-zhurnal-nauchnyj-aspekt-2-2019-tom12%20/>
- Казаква С.С., Диллон Х.С. Многообразие КТ-проявлений саркоидоза органов дыхания. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; (6): 154. DOI: 10.17513/spno.29385.
- Есенгельдинова М.А. Саркоидоз: предикторы заболеваемости и распространенности. *Медицина и экология*. 2020; (3): 33–41. Доступно на: <https://medecol.elpub.ru/jour/article/view/211>
- Brito-Zerón P., Pérez-Álvarez R., Ramos-Casals M. Sarcoidosis. *Med. Clin. (Barc.)*. 2022; 159 (4): 195–204. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.03.009.
- Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения. *Практическая пульмонология*. 2021; (1): 61–73. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2021\\_61.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_61.pdf)
- Полянский В.К., Кузьмин О.В., Лятошинский А.В. и др. Видеоторакоскопия в диагностике и хирургическом лечении больных туберкулезом легких. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2017; (3): 47–48. Доступно на: <https://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/tub0317.pdf>
- Мазурин В.С., Кузьмичев В.А. Современные возможности видеоторакоскопии. *Альманах клинической медицины*. 2005; 8 (1): 229–236. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vozmozhnosti-videotorakoskopii?ysclid=lx8wrfnytr341557404>
- Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Волков М.Ю. Видеоторакоскопия как метод дифференциальной диагностики внутригрудных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; (S2): 9–10. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-kak-metod-differentsialnoy-diagnostiki-vnutrigrudnyh-novoobrazovaniy?ysclid=lx8wufjclt444026383>
- Титов С.П., Воробьев А.Ю., Иванов И.В. и др. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолей легких, плевры и средостения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013; 12 (2): 82–82а. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-v-diagnostike-i-lechenii-opuholey-lyogkih-plevry-i-sredosteniya?ysclid=lx8wvrlcva372011378>
- Котив Б.Н., Чуприна А.П., Ясюченя Д.А., Мельник Д.М. Видеоторакоскопия в дифференциальной диагностике и лечении периферических образований легких. *Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И.Пирогова*. 2012; 7 (2): 18–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-v-differentsialnoy-diagnostike-i-lechenii-perifericheskikh-obrazovaniy-legkih?ysclid=lx8wxglrnv877613312>
- Бородулина Е.А. Вопросы выявления туберкулеза в общеврачебной практике. *Врач*. 2023; 34 (2): 5–10. DOI: 10.29296/25877305-2023-02-01.
- Моисеева М.В., Мордык А.В., Багишева Н.В. и др. Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе качество жизни. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100 (6): 32–37. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37.
- Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты. *Наука и инновации в медицине*. 2017; 2 (6): 39–43. Доступно на: <https://journals.eco-vector.com/2500-1388/article/view/21505/17745>
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (12): 68–70. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70.
- Гудиева И.Р., Малиев Б.М., Кобесов Н.В. и др. Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101 (3): 21–26. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26.
- Поляков А.А., Корнилова З.Х., Демихова О.В., Оприщенко С.А. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция). *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (7): 112–113. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/727%20/>

33. Демихова О.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019; (S1): 175–180. DOI: 10.7868/S2587667819050935.

Поступила: 21.12.23  
Принята к печати: 24.04.24

## References

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
- Vizel' A.A., Sushencova E.V., Vizel' I.Yu. [Analysis of publications on sarcoidosis presented at the Russian and European Respiratory Congresses 2019]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 68–77. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2020\\_68.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_68.pdf) (in Russian).
- Kalacheva T.P., Fedosenko S.V., Denisova O.A. et al. [Clinical and functional features of the course of respiratory sarcoidosis in real practice]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 204–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-204-212 (in Russian).
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B., Kolesnikov P.E. [Sarcoidosis in the materials of the European (Paris) and Russian (Moscow) respiratory congresses 2018]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2019; 12 (1): 85–98. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).85-98 (in Russian).
- Denisova O.A., Baranovskaya N.V., Chernogoryuk G.E., Kalacheva T.P. [Sarcoidosis as a granulomatous reaction to geochemical environmental factors]. *Razvedka i ohrana neдр*. 2023; (1): 21–25. DOI: 10.53085/0034-026X\_2023\_01\_21 (in Russian).
- Shchepikhin E.I., Zajceva A.S., Semenova L.A. et al. [Sarcoidosis under the guise of drug-resistant tuberculosis]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2021; (4): 52–58. DOI: 10.7868/S2587667821040063 (in Russian).
- Strizhakov L.A., Vinnikov D.V., Rybina T.M. et al. [Sarcoidosis and occupational hazards: a systematic review of studies in the countries of the former Soviet Union]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (2): 91–99. DOI: 10.17116/profmed20222502191 (in Russian).
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., SHakirova G.R. [The role of environmental and occupational factors in the formation and course of sarcoidosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2022; (1): 24–31. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12833 (in Russian).
- Cooper D., Suau S. Sarcoidosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2023; 43 (3): 583–591. DOI: 10.1016/j.iac.2022.10.011.
- Hena K.M. Sarcoidosis epidemiology: race matters. *Front. Immunol*. 2020; 11: 537382. DOI: 10.3389/fimmu.2020.537382.
- Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2021; 27 (5): 423–429. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000798.
- Tana C., Donatiello I., Caputo A. et al. Clinical features, histopathology and differential diagnosis of sarcoidosis. *Cells*. 2021; 11 (1): 59. DOI: 10.3390/cells11010059.
- Bespalova I.D., Romanov D.S., Denisova O.A. et al. [Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2023; 22 (3): 80–87. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-80-87 (in Russian).
- Satmurzaev S.A., Adenov M.M., Eralieva L.T. et al. [Sarcoid granulomas during bronchoscopy and lymph node dissection (cases from practice)]. *Fiziopul'mologiya*. 2019; (1): 18–23. Available at: [https://old.nmcf.kz/upload/FTIZIO\\_1\\_2019.pdf](https://old.nmcf.kz/upload/FTIZIO_1_2019.pdf) (in Russian).
- Sève P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021; 10 (4): 766. DOI: 10.3390/cells10040766.
- Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med*. 2018; 13 (3): 325–331. DOI: 10.1007/s11739-017-1778-6.
- Amanzhan A., Terebek A.K., Oralbekova Zh. [Modern problems in the diagnosis of sarcoidosis and disseminated pulmonary tuberculosis]. *Nauchnyy aspekt*. 2019; 12 (2): 1507–1514. Available at: <https://na-journal.ru/arkhiv/1869-zhurnal-nauchnyj-aspekt-2-2019-tom12%20/> (in Russian).
- Kazakova S.S., Dillon H.S. [Variety of CT manifestations of respiratory sarcoidosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; (6): 154. DOI: 10.17513/spno.29385 (in Russian).
- Esel'gin M.A. [Sarcoidosis: predictors of incidence and prevalence]. *Medicina i ekologiya*. 2020; (3): 33–41. Available at: <https://medecol.elpub.ru/jour/article/view/211> (in Russian).
- Brito-Zerón P., Pérez-Álvarez R., Ramos-Casals M. Sarcoidosis. *Med. Clin. (Barc.)*. 2022; 159 (4): 195–204. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.03.009.
- Vizel' A.A., Gorblyanskij Yu.Yu., Il'kovich M.M. et al. [Fibrosing sarcoidosis: from understanding to treatment prospects]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; (1): 61–73. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2021\\_61.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_61.pdf) (in Russian).
- Polyanskiy V.K., Kuz'min O.V., Lyatoshinskiy A.V. et al. [Videothoracoscopy in the diagnosis and surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolovaniya*. 2017; (3): 47–48. Available at: <https://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/tub0317.pdf> (in Russian).
- Mazurin B.C., Kuz'michev V.A. [Modern possibilities of videothoracoscopy]. *Al'manah klinicheskoy meditsiny*. 2005; 8 (1): 229–236. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vozmozhnosti-videotorakoskopii>?ysclid=lx8wrfnytr341557404 (in Russian).
- Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V., Volkov M.Yu. [Videothoracoscopy as a method of differential diagnosis of intrathoracic neoplasms]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2010; (S2): 9–10. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-kak-metod-differentsialnoy-diagnostiki-vnutrigrudnyh-novoobrazovaniy>?ysclid=lx8wrfjclt444026383 (in Russian).
- Titov S.P., Vorob'yov A.Yu., Ivanov I.V. et al. [Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of tumors of the lungs, pleura and mediastinum]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2013; 12 (2): 82–82a. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-v-diagnostike-i-lechenii-opuholey-lyogkih-plevry-i-sredosteniya>?ysclid=lx8wvrlcva372011378 (in Russian).
- Kotiv B.N., Chuprina A.P., Yasyuchena D.A., Mel'nik D.M. [Videothoracoscopy in the differential diagnosis and treatment of peripheral lung formations]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo tsentra imeni N.I.Pirogova*. 2012; 7 (2): 18–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/videotorakoskopiya-v-differentsialnoy-diagnostike-i-lechenii-perifericheskikh-obrazovaniy-legkih>?ysclid=lx8wvrglrmv877613312 (in Russian).
- Borodulina E.A. [Issues of identifying tuberculosis in general medical practice]. *Vrach*. 2023; 34 (2): 5–10. DOI: 10.29296/25877305-2023-02-01 (in Russian).
- Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Bagisheva N.V. et al. [A comorbid patient of a phthisiologist, pulmonologist and cardiologist: focus on quality of life]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2022; 100 (6): 32–37. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37 (in Russian).
- Borodulina E.A., Yakovleva E.V. [Disseminated pulmonary tuberculosis: modern aspects]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2017; 2 (6): 39–43. Available at: <https://journals.eco-vector.com/2500-1388/article/view/21505/17745> (in Russian).
- Mishina A.V., Mishin V.Yu., Sobkin A.L., Osadchaya O.A. [Disseminated and generalized pulmonary tuberculosis and opportunistic diseases in patients with late stages of HIV infection with immunosuppression]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018; 96 (12): 68–70. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70 (in Russian).
- Gudieva I.R., Maliev B.M., Kobesov N.V. et al. [Incidence of concomitant pathology in newly diagnosed adult tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2023; 101 (3): 21–26. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26 (in Russian).
- Polyakov A.A., Kornilova Z.H., Demihova O.V., Oprishchenko S.A. [Social characteristics of patients with coinfection (tuberculosis and HIV infection)]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015; (7): 112–113. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/727%20/> (in Russian).
- Demihova O.V. [Tuberculosis and HIV infection]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (S1): 175–180. DOI: 10.7868/S2587667819050935 (in Russian).

Received: December 21, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Бородулина Елена Александровна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Elena A. Borodulina**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; borodulinbe@yandex.ru; tel.: (846) 374-10-04 (add. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Пушкин Сергей Юрьевич** — д. м. н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина»; главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области и Приволжского федерального округа по торакальной хирургии; тел.: (846) 956-13-05; e-mail: serpushkin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>)

**Sergey Yu. Pushkin**, Doctor of Medicine, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V.D.Seredavin”; Chief Freelance specialist of the Ministry of Health of the Samara Region and the Volga Federal District for thoracic surgery; tel.: (846) 956-13-05; e-mail: serpushkin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>)

**Яковлева Елена Вадимовна** — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 4763); e-mail: elena130894@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1858-5206>)

**Elena V. Yakovleva**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04 (add. 4763); e-mail: elena130894@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1858-5206>)

**Люкшин Денис Валерьевич** — студент V курса Института клинической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 4763); e-mail: deniss2001@inbox.ru

**Denis V. Lyukshin**, 5<sup>th</sup> year student, Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04 (add. 4763); e-mail: deniss2001@inbox.ru

**Поваляев Егор Игоревич** — студент V курса Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет “Реавиз”»; тел.: (846) 333-54-51; e-mail: egor\_63\_crazy@mail.ru

**Egor I. Povalyaev**, 5<sup>th</sup> year student, Private Institution Educational Organization of Higher Education “Medical University “Reaviz”; tel.: (846) 333-54-51; e-mail: egor\_63\_crazy@mail.ru

### Участие авторов

**Бородулина Е.А.** — формирование команды авторов, редактирование статьи  
**Пушкин С.Ю.** — формирование плана работы, формирование групп изучения

**Яковлева Е.В.** — сбор и обработка материала, написание текста статьи

**Люкшин Д.В.** — сбор и обработка материала

**Поваляев Е.И.** — сбор и обработка материала

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

### Authors Contribution

**Borodulina E.A.** — assembling the authors team, editing the article  
**Pushkin S.Yu.** — creating a work plan, forming the study groups

**Yakovleva E.V.** — collection and processing of the material, writing the text of the article

**Lyukshin D.V.** — collection and processing of the material

**Povalyaev E.I.** — collection and processing of the material

All authors made significant contributions to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан

А.А.Визель<sup>1</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>2,3</sup>, И.Ю.Визель<sup>1</sup>, Г.Р.Шакирова<sup>1</sup>, Э.З.Кудрявцева<sup>4</sup>, Р.И.Шаймуратов<sup>1</sup>, А.В.Тихонов<sup>5</sup>, А.Р.Абашев<sup>6</sup>, Л.А.Визель<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>4</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани»: 420039, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Гагарина, 121

<sup>5</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн г. Набережные Челны»: 423802, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, набережная Габдуллы Тукая, 39

<sup>6</sup> Министерство здравоохранения Республики Татарстан: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 40 / 11

<sup>7</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская 18, корп. 1

## Резюме

Саркоидоз — системный эпителиоидноклеточный гранулематоз неустановленной природы. Саркоидоз входит в перечень дифференциальной диагностики многих легочных, кожных, суставных и других заболеваний. Профильной комиссией по пульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации в начале 2023 г. рекомендовано создать регистр по саркоидозу. Целью исследования явилась оценка основных характеристик вновь выявленных пациентов с саркоидозом по данным регистра, созданного в Республике Татарстан как пилотный проект. **Материалы и методы.** Информация о вновь выявленных пациентах собрана в 1996–2023 гг. Статистическая обработка обезличенной базы данных, включавшей 3 037 пациентов с саркоидозом, проводилась с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . **Результаты.** В период 1967–2023 гг. в регистр занесены 3 037 пациентов с саркоидозом (2 094 (68,9 %) женщины, 943 (31,1 %) мужчины; медиана возраста — 45 (34; 55) лет), пик заболеваемости составлял 36–55 лет. Мужчины были значимо моложе женщин. Рост выявления заболеваемости отмечен в 2017 г. (161 пациент в год) с последующим снижением во время пандемии COVID-19 и восстановлением в последующие годы. Рентгенологическая стадия 0 отмечена у 18 (0,6 %), стадия I — у 1 162 (38,3 %), стадия II — у 1 527 (50,3 %), стадия III — у 302 (9,0 %), стадия IV — у 28 (0,9 %) пациентов. Синдром Лефгрена установлен в 387 (12,7 %), внелегочные проявления — в 576 (19,0 %) случаях. Выявление саркоидоза в разных районах Татарстана имело связь с численностью населения. Биопсия проводилась у 44,7 %, до пандемии COVID-19 — у 47,3 %, а после — у 72,5 % пациентов. После выявления заболевания комбинированная терапия пентоксифиллином с витамином E назначалась в 32,9 %, только витамином E — в 30,3 % случаев. Системные глюкокортикостероиды назначались в 17,5 % случаев, в 15,8 % случаев рекомендовано активное наблюдение без лечения. Отсроченное назначение иммуносупрессивной терапии в Татарстане соответствовало клиническим рекомендациям. **Заключение.** По результатам анализа данных регистра пациентов с саркоидозом в Республике Татарстан выявлено увеличение числа случаев заболевания в период до пандемии COVID-19, снижение — в период пандемии, возобновление роста — после пандемии при увеличении биопсий. Ведение пациентов после выявления заболевания характеризовалось преобладанием активного наблюдения и иммуносупрессией строго по показаниям.

**Ключевые слова:** саркоидоз, регистр, диагностика, верификация, лечение, системные глюкокортикостероиды.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

© Визель А.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В., Абашев А.Р., Визель Л.А. Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 487–497. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497

# Results of analysis of the sarcoidosis registry of the Republic of Tatarstan

Aleksandr A. Vazel<sup>1</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>2,3</sup>, Irina Yu. Vazel<sup>1</sup>, Gulnaz R. Shakirova<sup>1</sup>, Elvira Z. Kudryavtseva<sup>4</sup>, Rustem I. Shaymuratov<sup>1</sup>, Artur V. Tikhonov<sup>5</sup>, Almir R. Abashev<sup>6</sup>, Leonid A. Vazel<sup>7</sup>

- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- <sup>4</sup> State Autonomous Healthcare Institution "City Clinical Hospital No.16" Kazan: ul. Gagarina 121, Kazan, 420039, Republic of Tatarstan, Russia
- <sup>5</sup> State Autonomous Healthcare Institution "Hospital for War Veterans", Naberezhnye Chelny: Naberezhnaya Gabdully Tukaya 39, Naberezhnye Chelny, 423802, Republic of Tatarstan, Russia
- <sup>6</sup> Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan: ul. Butlerova 40/11, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia
- <sup>7</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Volga Region) Federal University" Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Kremlevskaya 18, build. 1, Kazan, 420008, Republic of Tatarstan, Russia

## Abstract

Sarcoidosis is a systemic epithelioid cell granulomatosis of unknown origin. The specialized commission on pulmonology of the Russian Ministry of Health recommended creating a register for sarcoidosis in the beginning of 2023. **The aim** of the study was to assess the main characteristics of newly identified patients with sarcoidosis according to the register created in the Republic of Tatarstan as a pilot project. **Methods.** Information on the newly identified patients was collected from 1996 to 2023. Statistical processing of 3,037 cases of sarcoidosis was carried out using the SPSS-18 program (IBM, USA). The  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. **Results.** From 1 967 to 2 023, 3,037 cases of sarcoidosis were entered in the registry, including 2 094 women (68.9%) and 943 men (31.1%). The median age was 45 (34; 55) years, with 36 – 55 years of age being associated with the highest incidence. The men were much younger than the women. There was an increase in detection in 2017 (161 patients) with a subsequent decrease during the COVID-19 pandemic and recovery in subsequent years. 18 (0.6%) patients had X-ray stage 0, 1,162 (38.3 %) – stage I, 1,527 (50.3%) – stage II, 302 (9.0%) – stage III, and 28 (0.9%) – stage IV. Löfgren's syndrome was present in 387 (12.7%) patients, and extrapulmonary manifestations were found in 576 patients (19.0%). Identification rate in different regions of Tatarstan correlated with the size of the population. Overall, 44.7% patients had biopsy results, along with 47.3% before COVID-19 pandemic and 72.5% after the pandemic. After identification, a combination of pentoxifylline with vitamin E was prescribed in 32.9%, and vitamin E alone in 30.3%. Systemic corticosteroids were prescribed in 17.5%, and active monitoring without treatment was recommended in 15.8% cases. Postponing of immunosuppression was compliant with the clinical guidelines in Tatarstan. **Conclusion.** Analysis of data from the sarcoidosis register of the Republic of Tatarstan revealed an increase in detection before the COVID-19 pandemic, a decrease during the pandemic, and a resumption of growth together with an increase in biopsies afterwards. Management of patients after the diagnosis was characterized by the predominant active surveillance and immunosuppression strictly according to the therapeutic indications.

**Key words:** sarcoidosis, register, diagnosis, verification, treatment, systemic corticosteroids.

**Conflict of interests.** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding.** The study was not sponsored.

© Vizel A.A. et al., 2024

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Shaymuratov R.I., Tikhonov A.V., Abashev A.R., Vizel L.A. Results of analysis of the sarcoidosis registry of the Republic of Tatarstan. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 487–497 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497

Саркоидоз – системный эпителиоидноклеточный гранулематоз неустановленной природы, входит в перечень дифференциальной диагностики для многих легочных, кожных, суставных и других заболеваний. Саркоидоз не входит в перечень социально значимых и инфекционных заболеваний, при которых требуется ежегодная отчетность, поэтому истинная распространенность его неизвестна, а все существующие схемы лечения носят рекомендательный характер. Задача по созданию Федерального регистра пациентов с саркоидозом была поставлена на профильной комиссии по пульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации в начале 2023 г. В Республике Татарстан база данных пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу, создана в 2002 г. в связи с упразднением VIII группы учета этих пациентов в противотуберкулезных учреждениях. Первое обобщение регистра проведено в 2015 г. [1], после чего к его заполнению подключились пульмонологи и фтизиатры многих учреждений Татарстана.

Опубликован анализ этой локальной базы за 50 лет (от 1-го зафиксированного случая выявления саркоидоза) [2]. Регистры этих пациентов существуют в разных странах. В Швеции регистр больных саркоидозом позволяет не только оценивать эпидемиологические параметры, но и определять риски в течении и исходах заболевания [3]. В Иркутске создан регистр интерстициальных заболеваний, в котором 29 % (из 110 записей) составлял саркоидоз [4].

В связи с созданием в Российской Федерации клинических рекомендаций по саркоидозу (2022) [5] актуальность выявления и лечения этого заболевания приобрела практическую значимость. Кроме того, пандемия COVID-19 внесла свой вклад в изменение общей эпидемиологии заболеваний органов дыхания [6, 7], чем и была определена актуальность анализа регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан.

Целью исследования явилась оценка основных характеристик вновь выявленных пациентов с саркоидозом в Республике Татарстан.

## Материалы и методы

Информация о вновь выявленных пациентах была получена от врачей-пульмонологов и фтизиатров в период 1996–2023 гг. Данные о более ранних случаях выявления восполнялись врачами по данным анамнеза и медицинской документации. В регистр вносились данные о дате выявления, возрасте, поле пациентов, стадии саркоидоза, наличии биопсии, тактике ведения пациента сразу после выявления. Сведения вносились в базу данных, разработанную на кафедре фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а последние 2 года – посредством диалоговой программы, разработанной специалистами Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конечная статистическая обработка обезличенной базы данных, включавшей сведения о 3 037 пациентах с саркоидозом, проводилась с помощью программы SPSS-18 (IBM, США), а графическая обработка – в программе *Microsoft Excel*, в среде *Windows 10*. Вариационные ряды были проверены на нормальность распределения по статистике Колмогорова–Смирнова ( $Z_{k-c}$ ) и представлены в виде значений среднего ( $Mean$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) и сравнения

по критерию Стьюдента при нормальном распределении и медианы с межквартильным интервалом – при ненормальном распределении и сравнении по статистикам Манна–Уитни и Уилкоксона. При анализе непараметрических критериев рассчитывался  $\chi^2$  Пирсона с оценкой односторонней точности. Статистически значимым принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Общая характеристика вновь выявленных пациентов.** В период 1967–2023 гг. в регистр занесены данные 3 037 пациентов с саркоидозом (2 094 (68,9 %) – женщины, 943 (31,1 %) – мужчины; возраст – 15–87 лет). Возраст вновь выявленных пациентов не имел нормального распределения ( $Z_{k-c} = 2,841$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Медиана возраста составила 45 (34; 55) лет.

Число пациентов в возрасте до 35 лет включительно составило 831 (27,4 %), 36–55 лет – 1 516 (49,9 %), 690 (22,7 %) больных были старше 55 лет; 2 206 пациентов – зрелого возраста.

Были выбраны районы, в которых за анализируемый период выявлены  $> 20$  пациентов с саркоидозом, проведено сопоставление с населением этих районов (рис. 2). Число выявленных случаев нарастало параллельно численности жителей района.

При сопоставлении численности населения всех районов Татарстана с числом выявленных пациентов с саркоидозом корреляция была положительной, слабой, незначимой ( $r = 0,135$ ;  $p = 0,384$ ). Однако среди районов, в которых выявлено  $> 20$  случаев, корреляция

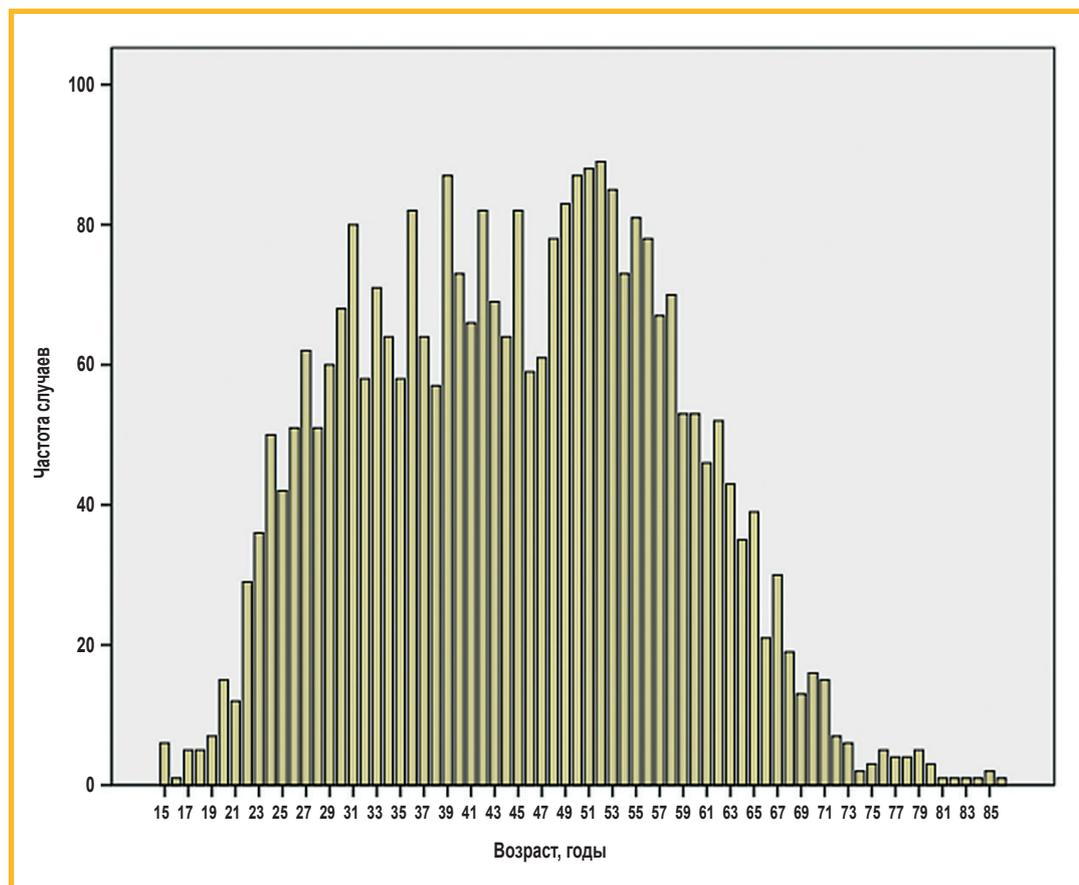


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту  
Figure 1. Distribution of the patients by age

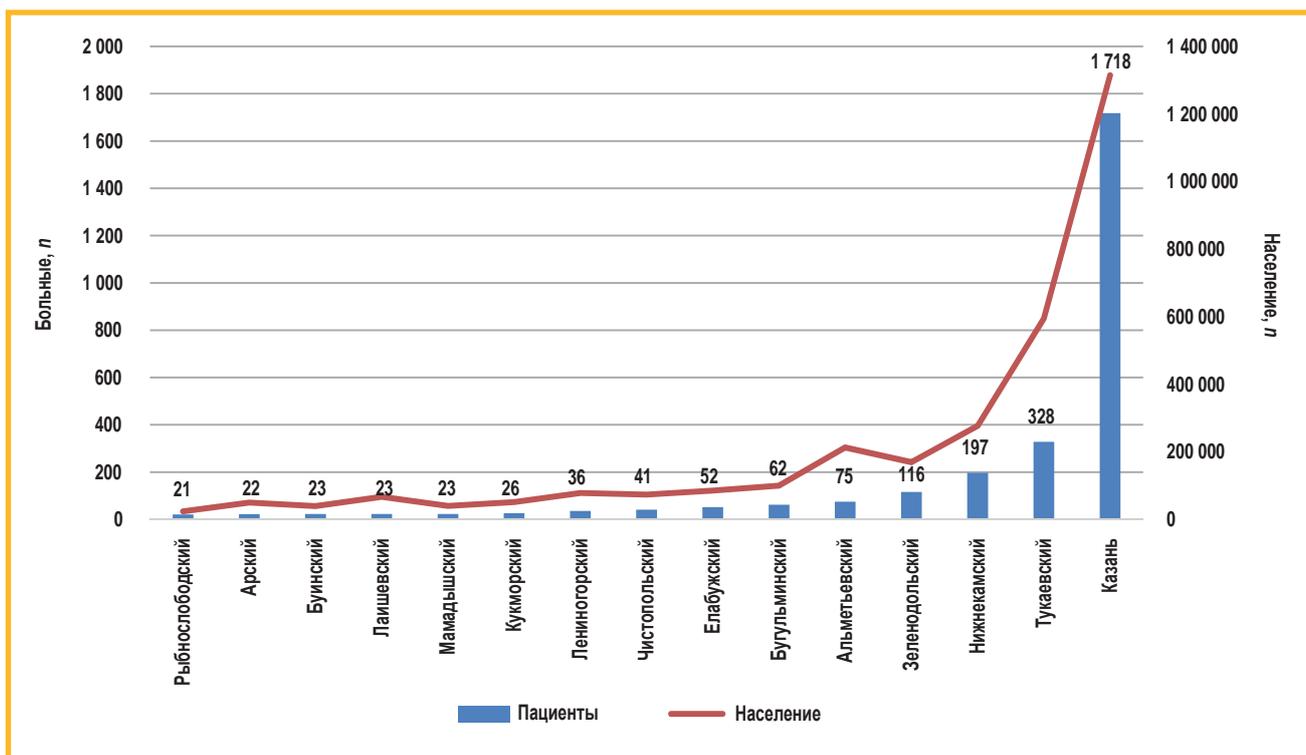


Рис. 2. Число больных саркоидозом (столбики, левая ось Y), выявленных в районах Республики Татарстан, где установлено > 20 случаев (гистограмма), в сравнении с населением этих районов (линейная диаграмма, правая ось Y). Все параметры выражены в абсолютных величинах (n)

Figure 2. The number of patients with sarcoidosis (bars, left Y-axis) in the regions of the Republic of Tatarstan where more than 20 cases were identified (histogram) against the population of these regions (line chart, right Y-axis). All parameters are expressed in absolute values (n)

ляция была прямой, сильной и значимой ( $r = 0,967$ ;  $p < 0,0001$ ). При многочисленности районов с небольшим населением и малым числом пациентов результат корреляционного анализа менялся, т. е. выявляемость

саркоидоза определялась числом жителей. Число случаев саркоидоза, выявленных в разные годы, отражено на рис. 3. Отслеживается рост выявления с пиком в 2017 г. (161 пациент в год) с последующим снижением

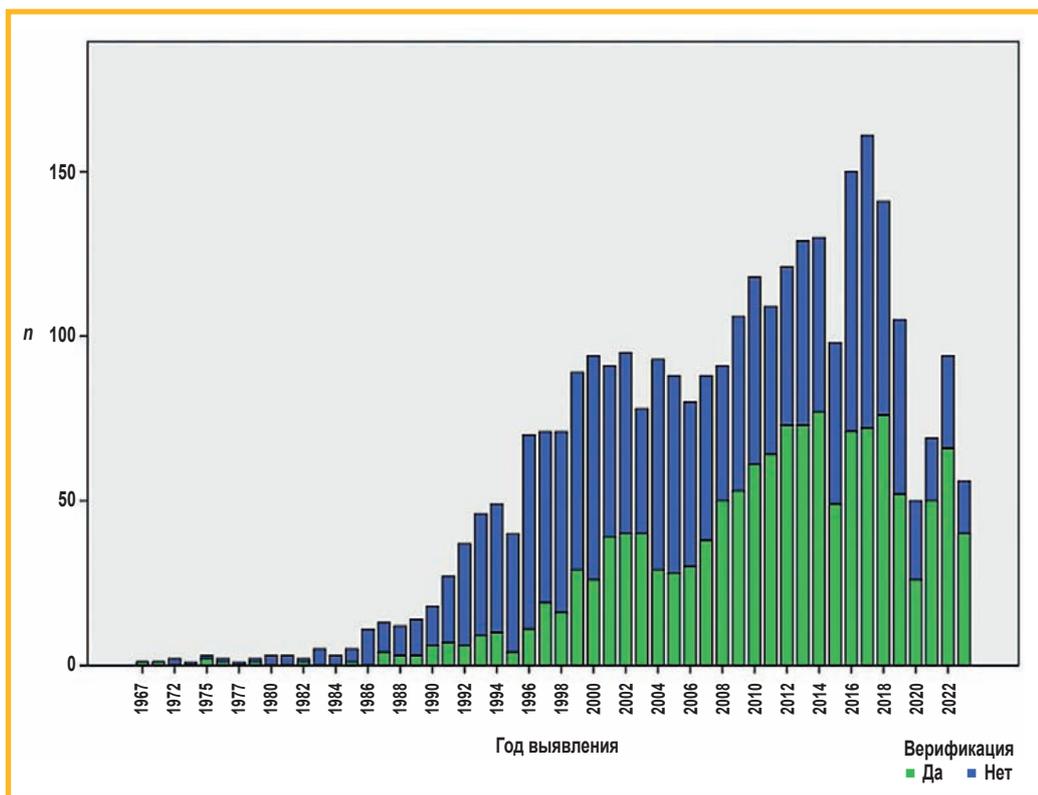


Рис. 3. Число больных саркоидозом, выявленных в разные годы в Республике Татарстан; общее число и доля пациентов, у которых выполнена биопсия (зеленые столбики)

Figure 3. The number of patients with sarcoidosis identified in the Republic of Tatarstan in different years against total number and proportion of patients who underwent biopsy (green bars)

ем во время пандемии и восстановлением выявления в последующие годы.

По рентгенологическим стадиям пациенты были распределены следующим образом:

- стадия 0 – 18 (0,6 %);
- стадия I – 1 162 (38,3 %);
- стадия II – 1 527 (50,3 %);
- стадия III – 302 (9,0 %);
- стадия IV – 28 (0,9 %) пациентов.

Синдром Лефгрена выявлен у 387 (12,7 %), клинически значимые внелегочные проявления при выявлении – у 576 (19,0 %) пациентов.

Гистологическое подтверждение гранулематозного эпителиоидноклеточного воспаления установлено у 1 358 (44,7 %) пациентов. Среди них у 859 (63,3 %) пациентов биопсия проводилась в учреждении онкологического профиля, у 390 (28,7 %) – в многопрофильном учреждении, у 108 (8,0 %) – в противотуберкулезном диспансере и в 1 случае – при аутопсии.

Доля гистологически подтвержденных случаев в различные годы представлена на рис. 4. Отмечено снижение выявляемости и частоты биопсий в период пандемии COVID-19 (2021), но в последующие годы число выявленных случаев стало повышаться, при этом доля пациентов с гистологическим подтверждением увеличилась до 50 (72,5 %) из 69 пациентов в 2021 г., в сравнении с самой высокой частотой выявления в 2017 г. – 72 (44,7 %) из 161 пациента. В 2022 и 2023 гг. доля биопсий составляла > 70 %.

Среди проведенных биопсий в лечебно-профилактических учреждениях разного профиля в различные годы ( $n = 1\,358$ ) доминирующая роль при подтверждении диагноза принадлежала Государственному автономному учреждению здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З.Сигала». Начиная с 2011 г. возросла роль многопрофильных учреждений, прежде всего Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская больница № 2» (Набережные Челны). При сравнительном представлении данных (рис. 4) очевидно, что в период и сразу после пандемии снижение выявляемости пациентов с саркоидозом сопровождалось увеличением подтвержденных на гистологическом уровне случаев, при этом доминирующая роль онкологической службы в инвазивной диагностике сохранялась.

Проведена оценка профессиональных и других факторов вредности. Потенциальный негативный фактор отмечен у 952 (31,3 %) пациентов, среди которых у 386 (40,5 %) выявлены химические факторы, у 133 (14 %) – контакт с органической пылью, у 127 (13,3 %) – работа в системе здравоохранения, у 115 (12,1 %) – контакт с неорганической пылью, у 87 (9,1 %) работа с детьми, у 80 (8,4 %) – стрессы, у 17 (1,8 %) – экстремальный климат, у 7 (0,7 %) – радиация. Сопряженности лучевых стадий с наличием факторов вредности не отмечено, более того,

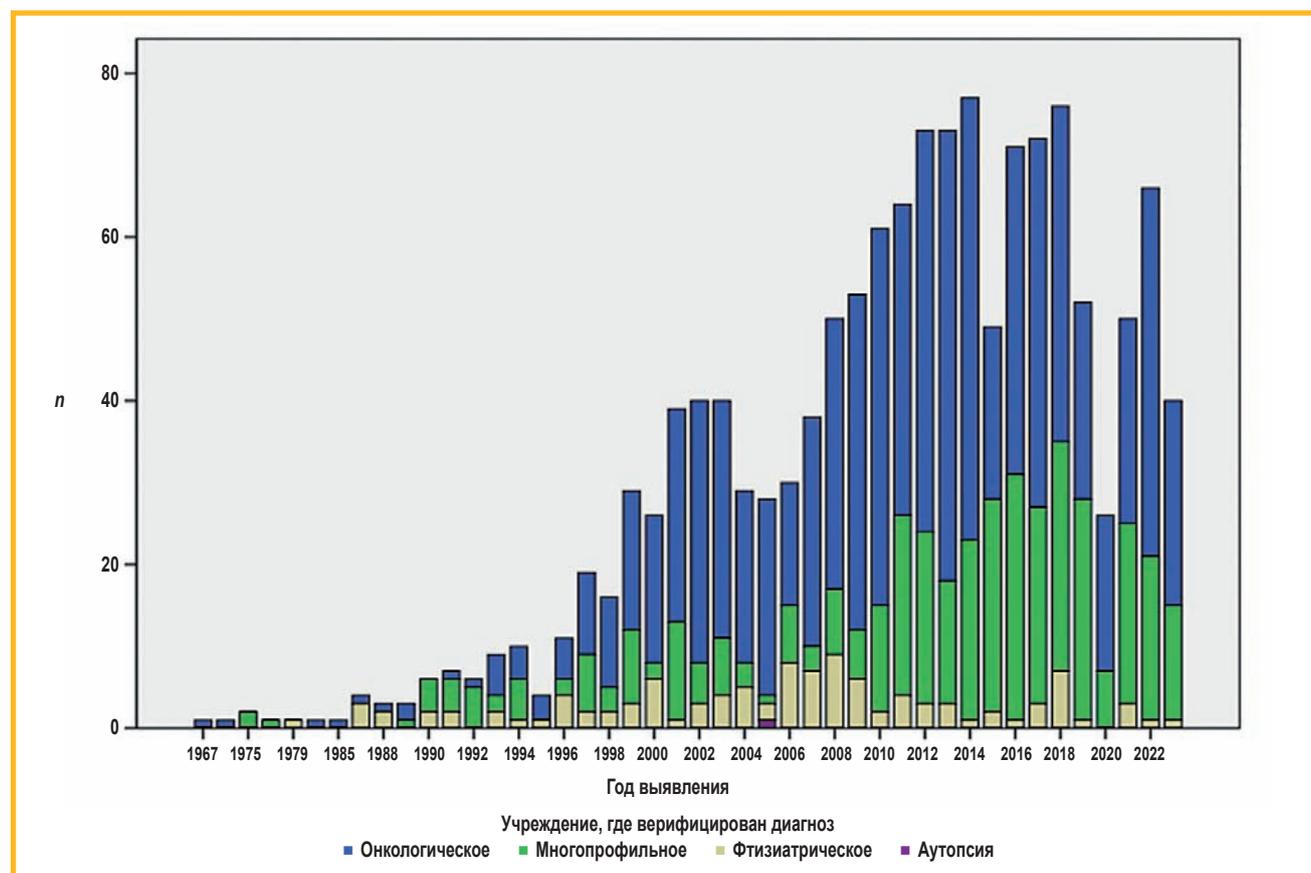
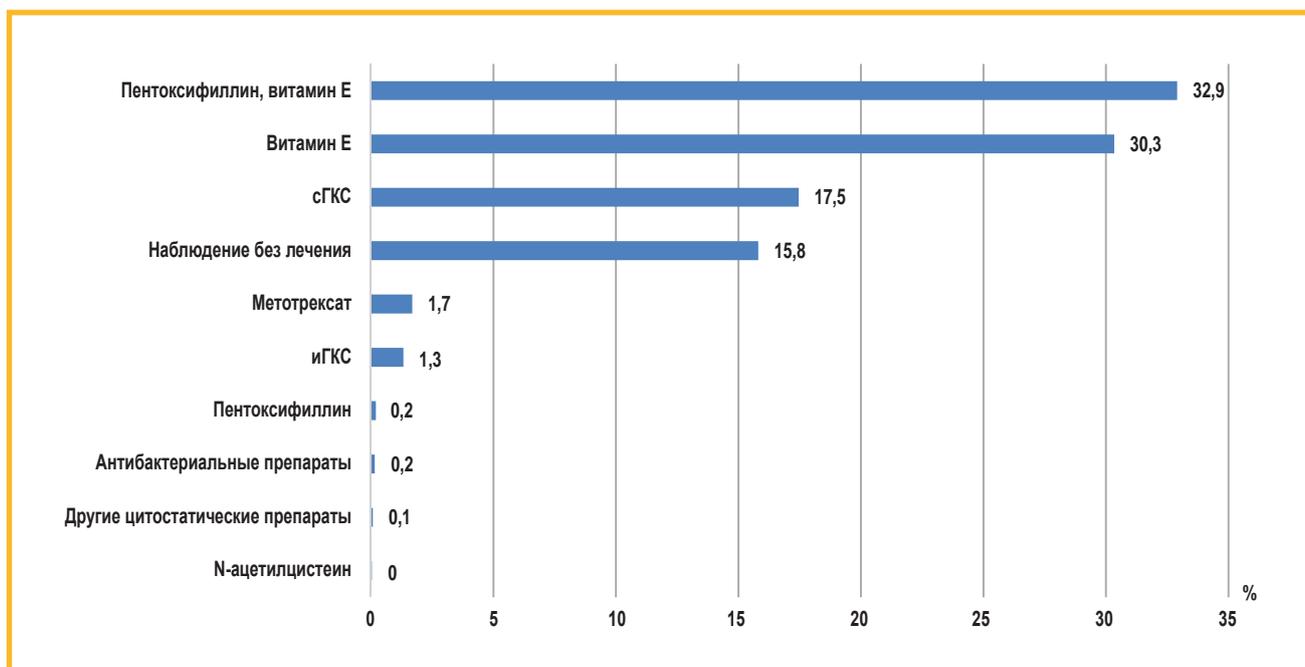


Рис. 4. Число проведенных биопсий в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля ( $n = 1\,358$ )

Figure 4. Number of biopsies performed in medical institutions of various profiles ( $n = 1\,358$ )

Рис. 5. Частота назначений пациентам с саркоидозом после установления диагноза ( $n = 2\,492$ ); %

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 5. Frequency of prescribing different medications to patients with sarcoidosis after diagnosis ( $n = 2\,492$ ); %

они чаще выявлялись у пациентов с внелегочными процессами.

Начальная тактика ведения пациентов после установления диагноза саркоидоз описана в 2 492 картах, в остальных случаях эта информация отсутствовала. Результаты анализа представлены на рис. 5. По частоте лидировала выжидательная и щадящая (без гормонов и цитостатических препаратов) тактика лечения.

Среди всех пациентов с известной стартовой терапией биопсия проведена в 1 203 (48,3 %) случаях. Среди получавших системные глюкокортикостероиды (сГКС) биопсия выполнена у 222 (51,0 %). Установлено, что в течение последних 30 лет в Татарстане отмечается снижение частоты применения сГКС в качестве стартовой терапии – с 45,8 до 7,1 %.

В структуре всех назначений после выявления сГКС назначены 222 (18,5 %) пациентам, у которых диагноз был подтвержден гистологически, и 213 (16,5 %) – без гистологического подтверждения. Сопряженности результатов биопсии с назначением сГКС не отмечено ( $\chi^2 = 1,608$ ; d.f. = 1;  $p = 0,206$ ).

### Сопоставление по стадиям саркоидоза

Проведено сопоставление различных параметров и пациентов с разными стадиями саркоидоза (табл. 1). Женщин с саркоидозом всех стадий было больше, чем мужчин, но наибольшая их доля отмечена при внегрудном саркоидозе, а наименьшая – при IV стадии. Моложе были пациенты с саркоидозом I стадии, а старше других – IV стадии. Внелегочные проявления саркоидоза чаще встречались при I стадии, реже – при III стадии. Чаще всего биопсия проводилась при внелегочных проявлениях и III стадии, реже всего – при I стадии. После выявления реже всего назначались

сГКС при I стадии, а чаще всего – при IV стадии. Все изученные параметры имели значимую сопряженность с лучевыми стадиями.

Значимая сопряженность назначения сГКС отмечена с лучевыми стадиями саркоидоза ( $\chi^2 = 27,475$ ; d.f. = 4;  $p < 0,0001$ ), они чаще назначались при вовлечении легочной ткани. При I стадии сГКС получали 12,9 %, при II – 61,1 %, при III – 20,4 % и при IV – 2,3 %. При наличии синдрома Лефгрена сГКС назначались почти в 2 раза чаще по сравнению с больными без такового (341 (15,7 %) vs 94 (29,2 %) соответственно;  $\chi^2 = 35,773$ ; d.f. = 1;  $p < 0,0001$ ).

Частота назначения сГКС пациентам с синдромом Лефгрена по годам выявления сильно различалась с тенденцией к снижению только в последние годы – 53,3 % (2019) и 20 % (2023) соответственно.

### Сопоставление мужчин и женщин

Начиная с 1992 г., среди выявленных пациентов преобладали женщины. Гистологическое подтверждение значимо чаще проводилось у мужчин (545 (48,1 %)) по сравнению с женщинами (904 (43,2 %)) ( $\chi^2 = 6,505$ ; d.f. = 1;  $p = 0,011$ ).

Возраст как мужчин ( $Zk-c = 3,099$ ;  $p < 0,0001$ ), так и женщин не имел нормального распределения значений ( $Zk-c = 2,307$ ;  $p < 0,0001$ ). Установлено смещение частоты выявления заболевания в более молодом возрасте у мужчин (медиана – 36 (29; 48) лет), и в более старшем у женщин (49 (39; 56) лет). Разница была значимой согласно статистическим критериям U (Манна–Уитни) и W (Уилкоксона) ( $p < 0,0001$ ). Разница в возрасте мужчин и женщин подтверждалась и при распределении на 3 возрастные группы, значимость различий в которых была высокой ( $\chi^2 = 299,489$ ;

Таблица 1

Сопоставление пациентов с саркоидозом разных стадий по полу, возрасту, внелегочным проявлениям, частоте биопсии и применению системных глюкокортикостероидов

Table 1

Comparison of patients with sarcoidosis of different stages by gender, age, extrapulmonary manifestations, frequency of biopsy, and use of systemic corticosteroids

Параметры	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Значимость различий		
	n = 18	n = 837	n = 1 380	n = 235	n = 23	$\chi^2$	d.f.	p
<b>Пол:</b>								
• мужской	3 (15,7)	296 (25,5)	539 (35,1)	94 (31,1)	11 (39,3)	32,377	4	< 0,0001
• женский	15 (83,3)	866 (74,5)	988 (64,7)	208 (68,9)	17 (60,7)			
<b>Возраст, годы:</b>								
• до 35	4 (22,2)	318 (27,4)	437 (28,6)	67 (22,2)	5 (17,9)	43,078	4	< 0,0001
• 36–55	10 (55,6)	638 (54,9)	714 (46,8)	143 (47,4)	11 (39,3)			
• > 55	4 (22,2)	206 (17,7)	376 (24,6)	92 (30,5)	12 (42,9)			
<b>Внелегочные проявления:</b>								
• не выявлены	0	904 (77,8)	1 257 (82,3)	275 (91,1)	25 (89,3)	107,459	4	< 0,0001
• выявлены	18 (100)	258 (22,2)	270 (17,7)	27 (8,9)	3 (10,7)			
<b>Биопсия:</b>								
• не проводилась	2 (11,1)	762 (65,6)	756 (49,5)	144 (47,7)	15 (53,6)	91,699	4	< 0,0001
• проводилась	16 (88,9)	400 (34,4)	771 (50,5)	158 (52,3)	13 (46,4)			
<b>сГКС:</b>								
• не назначались	15 (83,3)	729 (87,1)	1 114 (80,7)	187 (79,6)	13 (56,5)	27,475	4	< 0,0001
• назначались	3 (16,7)	108 (12,9)	266 (19,3)	48 (20,4)	10 (43,5)			

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

d.f. = 2;  $p < 0,0001$ ), при этом подтверждено, что чаще заболевали молодые мужчины (48 %), а женщины – в более зрелом (55,2 %) или старшем (26,6 %) возрасте.

По результатам анализа частоты лучевых стадий саркоидоза показано, что у женщин чаще выявлялся саркоидоз I стадии, а у мужчин – II. Отмечена значимая сопряженность распределения стадий с полом. Синдром Лефгрена почти в 3 раза чаще встречался у женщин (15,9 %) по сравнению с мужчинами (5,7 %) ( $\chi^2 = 60,554$ ; d.f. = 1;  $p < 0,0001$ ).

Сопряженности потенциальных вредных факторов с полом не выявлено – 314 (33,3 %) мужчин vs 638 (30,5 %) женщин ( $\chi^2 = 2,420$ ; d.f. = 1;  $p = 0,128$ ).

Спектр назначенных препаратов был идентичен у всех пациентов. Мужчинам немного чаще назначалось сочетание пентоксифиллина с витамином Е (36,4 %), а женщинам – витамин Е без пентоксифиллина (31,8 %).

### Сопоставление пациентов с наличием гистологического подтверждения и без такового

Гранулематозное эпителиоидноклеточное воспалительное гистологически подтверждено у 1 358 (44,7 %) пациентов, у 1 679 (55,3 %) – не подтвердилось. Сравнение этих пациентов представлено в табл. 2. Среди верифицированных случаев было несколько больше пациентов мужского пола. Возраст не имел нормального распределения при делении на эти подгруппы,

но пациенты, у которых выполнялась биопсия, были старше пациентов без биопсии. Частота проведения биопсии была сопряжена с лучевыми стадиями – она чаще проводилась на стадиях с вовлечением в процесс легочной ткани (II–III), реже – при синдроме Лефгрена.

Данные о сопоставлении назначений в этих подгруппах представлены в табл. 3. При наличии данных о биопсии чаще назначались метотрексат и сочетание витамина Е и пентоксифиллина, реже выбиралась тактика наблюдения без лечения и назначение одного витамина Е.

### Обсуждение

Благодаря регистру пациентов с саркоидозом получено представление как об особенностях проявлений этого заболевания в Татарстане в целом, так и динамике выявления саркоидоза с течением времени. Установлено, что частота случаев саркоидоза в разных районах Татарстана имела связь не с местом жительства, а с численностью населения. Доля пациентов с биопсией в целом составляла 44,7 %, до пандемии COVID-19 – 47,3–53,9 %, а после пандемии – возросла до 71,4–72,5 %. При сравнении с подобными исследованиями в других странах выявлены существенные отличия. Так, в Пакистане гистологическое подтверждение получено у 13,9 % пациентов [8], в Великобритании – у 64 % [9]. В Японии биопсия про-

**Таблица 2**  
**Параметры пациентов с саркоидозом при наличии и отсутствии гистологического подтверждения**  
**Table 2**  
**Parameters of patients with sarcoidosis with and without histological confirmation**

Параметры	Верифицированы	Не верифицированы	Значимость различий		
	n = 1 358	n = 1 679	$\chi^2$	d.f.	p
<b>Пол:</b>					
• мужчины	454 (33,4)	489 (29,1)	6,505	1	0,011
• женщины	904 (66,6)	1 190 (70,9)			
<b>Возраст</b>	<b>47 (35; 55)</b>	<b>44,0 (34; 54)</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Возрастные группы, годы:</b>					
• до 35 лет	342 (25,2)	489 (29,1)	7,839	2	0,020
• 36–55 лет	683 (50,3)	833 (49,6)			
• 56 лет и старше	333 (24,5)	357 (21,3)			
<b>Стадия:</b>					
• 0	16 (1,2)	2 (0,1)	91,699	4	< 0,0001
• I	400 (29,5)	762 (45,4)			
• II	771 (56,8)	756 (45,0)			
• III	158 (11,6)	144 (8,6)			
• IV	13 (1,0)	15 (0,9)			
<b>Синдром Лефгрена</b>	<b>137 (10,1)</b>	<b>250 (14,9)</b>	15,566	1	< 0,0001

**Таблица 3**  
**Частота назначений больным саркоидозом при наличии и отсутствии гистологического подтверждения**  
**Table 3**  
**Frequency of prescribing different medications to patients with sarcoidosis with and without histological confirmation**

Назначения при выявлении заболевания	Верифицированы	Не верифицированы	Значимость различий, p
	n = 1 358	n = 1 679	
сГКС	222 (18,4)	213 (16,5)	0,114
Метотрексат	28 (2,3)	14 (1,1)	0,012
Другие цитостатические препараты	1 (1)	1 (1)	Равенство
Пентоксифиллин	4 (0,3)	1 (0,1)	0,167
Витамин Е	322 (26,7)	434 (33,7)	< 0,0001
Наблюдение без лечения	164 (13,6)	230 (17,8)	0,002
иГКС	15 (1,2)	18 (1,4)	0,440
Антибактериальные препараты	3 (0,2)	1 (0,1)	0,287
N-ацетилцистеин	0	1 (0,1)	0,517
Пентоксифиллин, витамин Е	444 (36,9)	376 (29,2)	< 0,0001

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

водилась у 42,9 % пожилых и у 66,2 % молодых лиц, у 33,8 % пациентов – при внутригрудном и 57,1 % – при внелегочном процессе [10]. В Санкт-Петербурге у пожилых верификация саркоидоза выполнялась в 66 %, а у молодых пациентов – в 86 % случаев [11]. В Турции в ревматологической клинике Анкары данные биопсии получены у 92,8 % пациентов [12].

По результатам настоящего исследования среди пациентов, у которых саркоидоз был гистологически подтвержден, преобладали II–III лучевые стадии без синдрома Лефгрена. Женщин было больше, чем мужчин (примерно 2 : 1). Медиана возраста составила 45 лет, пик заболеваемости наблюдался в возрасте

36–55 лет. Нормального распределения по возрасту или выраженных пиков заболеваемости не отмечено, но при графическом представлении возраста четко обозначилось смещение частот. Мужчины при выявлении заболевания были значимо моложе женщин (медиана – 36 лет vs 49 лет соответственно). В Пакистане средний возраст пациентов составлял 50,9 года, женщин было ненамного больше мужчин (53,7 % vs 46,3 %) [8], в Корее средний возраст составил 48,8 года, 58,6 % – женщины [13]. В США, согласно анализу электронных карт ветеранов (VHA), женщин, больных саркоидозом, было больше, чем мужчин (отношение шансов – 1,57) [14]. В Санкт-

Петербурге соотношение мужчин и женщин зависело от возраста – в возрасте 20–34 лет оно составило 1,6 : 1; 35–44 года – 1 : 1,1; 45–59 лет – 1 : 2,1; 60–74 – 1 : 3,9.

Среди молодых было больше мужчин (98 : 79 vs 87 : 199 – у пожилых пациентов) [11]. По результатам настоящего исследования подобное соотношение отмечено в зависимости от возраста – с преобладанием молодых мужчин и пожилых женщин. В Великом Новгороде среди заболевших было 64,8 % женщин и 32,5 % мужчин, средний возраст – 43,1 года [15]. В Дании мужчин было 52,6 %, женщин – 47,4 %, возраст большинства пациентов составлял 30–59 лет [16].

В Японии доля пациентов, у которых заболевание было подтверждено биопсией, составила 79,4 % (35,4 % мужчин, 64,6 % женщин). Отмечено также 2 пика возраста заболеваемости во всей группе и среди женщин: у мужчин – в возрасте 20–34 года, у женщин 2-й пик заболеваемости наблюдался в возрасте 50–60 лет и был выше по сравнению с молодыми лицами [17]. В Исландии доля женщин составляла 54 %, средний возраст – 53,0 года, мужчин – 48,2 года. Двухфазного распределения возраста дебюта заболевания, наблюдаемого в других странах среди женщин, в Исландии не наблюдалось [18]. В Турции средний возраст пациентов составлял 48,98 года (75 % женщин) [12].

Тактика ведения пациентов сразу после выявления саркоидоза в Татарстане чаще всего (32,9 %) состояла в назначении комбинации пентоксифиллина и витамина Е, в 30,3 % случаев назначался только витамин Е. После выявления саркоидоза сГКС назначались только в 17,5 % случаев, 15,8 % пациентов рекомендовано активное наблюдение без лечения. Назначение сГКС при выявлении заболевания сильно различалось в мире:

- в Пакистане – 86,1 % [8];
- в Японии – 25,7 % [10];
- в Великобритании – 39 % [9];
- в Турции – 94,3 % [12].

В Великом Новгороде при I стадии саркоидоза преднизолон назначался в 13,8 % случаев, при II стадии – в 83,3 %, при III стадии – в 100 % случаев [15]. Преобладание отсроченного назначения гормональной и цитостатической терапии в Татарстане соответствовало отечественным и международным клиническим рекомендациям [5].

## Заключение

По результатам анализа данных регистра пациентов с саркоидозом в Республике Татарстан установлено увеличение числа случаев его выявления в период до пандемии COVID-19, снижение – в период пандемии и возобновление роста – после пандемии COVID-19, причем значительно увеличилось число случаев гистологического подтверждения диагноза. Ведение пациентов сразу после выявления саркоидоза соответствовало отечественным и международным клиническим рекомендациям с преобладанием активного наблюдения и применения сГКС и иммуносупрессоров строго по показаниям.

## Литература

1. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (5): 18–26. Доступно на: <http://www.vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnala/19-2015-ru/18-tom-8-vypusk-5-2015.html#a18>
2. Визель А.А., Шакирова Г.Р., Визель И.Ю. и др. База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (5): 291–298. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-055.
3. Gabriel E.E., Arkema E.V., Sachs M.C. Direct modeling of relative and absolute risks in register data: Mortality risk in sarcoidosis. *Ann. Epidemiol.* 2022; 66: 1–4. DOI: 10.1016/j.annepidem.2021.11.003.
4. Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний лёгких по данным регистра (Иркутск). *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747.
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
6. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель Л.А. Характеристика пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2023; 17 (20): 26–33. DOI: 10.21518/ms2023-289.
7. Desbois A.C., Marques C., Lefèvre L. et al. Prevalence and clinical features of COVID-19 in a large cohort of 199 patients with sarcoidosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022; 40 (1): 195–196. DOI: 10.55563/clinexp Rheumatol/b7zd6b.
8. Khan M.A., Ibad H.A., Hamid Hussain S.M. et al. Sarcoidosis: An experience from a tertiary care center in Karachi Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.* 2022; 72 (4): 785–789. DOI: 10.47391/JPMA.0411.
9. Thillai M., Chang W., Chaudhuri N. et al. Sarcoidosis in the UK: insights from British Thoracic Society registry data. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000357. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000357.
10. Masumoto N., Watanabe K., Horita N. et al. Elderly sarcoidosis in Japan. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (12): 3000605221142705. DOI: 10.1177/03000605221142705.
11. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. *Визуализация в медицине*. 2022; 4 (1): 16–25. Доступно на: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/visual-med/article/view/4091>
12. Konak H.E., Güven S.C., Atalar E. et al. A single-center rheumatology experience of sarcoidosis: observations from 70 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2023; 40 (3): e2023033. DOI: 10.36141/svdlid.v40i3.14063.
13. Park J.E., Kim Y.S., Kang M.J. et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003–2015: a nationwide population-based study. *Respir. Med.* 2018; 144S: S28–34. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.028.
14. Seedahmed M.I., Baugh A.D., Albirair M.T. et al. Epidemiology of sarcoidosis in U.S. veterans from 2003 to 2019. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (6): 797–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-515OC.
15. Смирнова М.С., Бережонова М.С. Стандартизация медицинской помощи пациентам с саркоидозом. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2018; (1-2): 14–24. DOI: 10.26347/1607-2502201801-02014-019.
16. Gade Sikkær M., Hilberg O., Ibsen R. et al. Direct and indirect economic and health consequences related to sarcoidosis in Denmark: a national register-based study. *Respir. Med.* 2019; 152: 7–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.04.004.
17. Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
18. Haraldsdóttir S.Ó., Jonasson J.G., Jorundsdóttir K.B. et al. Sarcoidosis in Iceland: a nationwide study of epidemiology, clinical picture and environmental exposure. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (4): 00550–2021. DOI: 10.1183/23120541.00550-2021.

Поступила: 25.12.23  
Принята к печати: 24.04.24

## References

- Vizel I.Yu., Vizel A.A. [Characteristics of the register of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (5): 18–26. Available at: <http://www.vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnal/19-2015-ru/18-tom-8-vypusk-5-2015.html#a18> (in Russian).
- Vizel A.A., Shakirova G.R., Vizel I.Yu. et al. [Database of patients with sarcoidosis of the Republic of Tatarstan: a retrospective analysis for 50 years]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2020; 48 (5): 291–298. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-055 (in Russian).
- Gabriel E.E., Arkema E.V., Sachs M.C. Direct modeling of relative and absolute risks in register data: Mortality risk in sarcoidosis. *Ann. Epidemiol.* 2022; 66: 1–4. DOI: 10.1016/j.annepidem.2021.11.003.
- Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vizel L.A. [Characteristics of patients with sarcoidosis who consulted a pulmonologist during the COVID-19 pandemic]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (20): 26–33. DOI: 10.21518/ms2023-289 (in Russian).
- Desbois A.C., Marques C., Lefèvre L. et al. Prevalence and clinical features of COVID-19 in a large cohort of 199 patients with sarcoidosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022; 40 (1): 195–196. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/b7zd6b.
- Khan M.A., Ibad H.A., Hamid Hussain S.M. et al. Sarcoidosis: An experience from a tertiary care center in Karachi Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.* 2022; 72 (4): 785–789. DOI: 10.47391/JPMA.0411.
- Thillai M., Chang W., Chaudhuri N. et al. Sarcoidosis in the UK: insights from British Thoracic Society registry data. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000357. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000357.
- Masumoto N., Watanabe K., Horita N. et al. Elderly sarcoidosis in Japan. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (12): 3000605221142705. DOI: 10.1177/03000605221142705.
- Speranskaya A.A., Baranova O.P., Kudryashova T.G., Yartseva E.E. [Clinical and radiological features of respiratory sarcoidosis in young people]. *Vizualizatsiya v meditsine*. 2022; 4 (1): 16–25. Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/visual-med/article/view/4091> (in Russian).
- Konak H.E., Güven S.C., Atalar E. et al. A single-center rheumatology experience of sarcoidosis: observations from 70 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2023; 40 (3): e2023033. DOI: 10.36141/svld. v40i3.14063.
- Park J.E., Kim Y.S., Kang M.J. et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003–2015: a nationwide population-based study. *Respir. Med.* 2018; 144S: S28–34. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.028.
- Seedahmed M.I., Baugh A.D., Albirair M.T. et al. Epidemiology of sarcoidosis in U.S. veterans from 2003 to 2019. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (6): 797–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-515OC.
- Smirnova M.S., Berezhonova M.S. [Standardization of medical care for patients with sarcoidosis]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2018; (1-2): 14–24. DOI: 10.26347/1607-2502201801-02014-019 (in Russian).
- Gade Sikjær M., Hilberg O., Ibsen R. et al. Direct and indirect economic and health consequences related to sarcoidosis in Denmark: a national register-based study. *Respir. Med.* 2019; 152: 7–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.04.004.
- Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
- Haraldsdóttir S.Ó., Jonasson J.G., Jorundsdóttir K.B. et al. Sarcoidosis in Iceland: a nationwide study of epidemiology, clinical picture and environmental exposure. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (4): 00550-2021. DOI: 10.1183/23120541.00550-2021.

Received: December 25, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, 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»; тел.: (495) 708-35-76; 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, 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; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Визель Ирина Юрьевна** — д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Шакирова Гульназ Ринатовна** — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

**Gulnaz R. Shakirova**, Candidate of Medicine, Assistant, Phthisiopulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

**Кудрявцева Эльвира Зуфировна** — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани»; тел.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@inbox.ru

**Elvira Z. Kudryavtseva**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Autonomous Healthcare Institution “City Clinical Hospital No.16 of Kazan”; tel.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@inbox.ru

**Шаймуратов Рустем Ильдарович** – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: russtem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5940-1656>)

**Rustem I. Shaymuratov**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Phthisiopulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: russtem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5940-1656>)

**Тихонов Артур Викторович** – врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн» г. Набережные Челны; тел.: (8552) 79-30-07; e-mail: esttakoe95@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7314-7253>)

**Artur V. Tikhonov**, Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution “Hospital for War Veterans”, Naberezhnye Chelny; tel.: (8552) 79-30-07; e-mail: esttakoe95@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7314-7253>)

**Абашев Альмир Рашидович** – к. м. н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 222-70-91; e-mail: Almir.Abashev@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>)

**Almir R. Abashev**, Candidate of Medicine, Associate Professor, First Deputy Minister of Health of the Republic of Tatarstan, Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 222-70-91; e-mail: Almir.Abashev@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>)

**Визель Леонид Александрович** – студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 233-75-76; e-mail: laskaleo2004@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>)

**Leonid A. Vizel**, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (843) 233-75-76; e-mail: laskaleo2004@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>)

#### Участие авторов

**Авдеев С.Н., Визель А.А., А.Абашев** – концепция статьи

**Авдеев С.Н., Визель А.А., Визель И.Ю.** – методика

**Визель И.Ю., Визель Л.А., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В.** – сбор материала для регистра

**Визель А.А., Визель И.Ю.** – статистическая обработка регистра

**Визель А.А., Шакирова Г.Р.** – написание первоначальная черновая подготовка

**Авдеев С.Н., Визель И.Ю.** – написание-рецензирование и редактирование

**Авдеев С.Н., Визель А.А.** – окончательная редакция

**Визель А.А., Шаймуратов Р.И.** – перевод на английский

**Абашев А.Р., Визель И.Ю.** – администрирование проекта

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

#### Authors Contribution

**Avdeev S.N., Vizel A.A., Abashev A.R.** – conceptualization

**Avdeev S.N., Vizel A.A., Vizel I.Yu.** – methodology

**Vizel I.Yu., Vizel L.A., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Shaymuratov R.I., Tikhonov A.V.** – collection of material for the register

**Vizel A.A., Vizel I.Yu.** – statistical processing of the register

**Vizel A.A., Shakirova G.R.** – writing of the initial draft

**Avdeev S.N., Vizel I.Yu.** – writing, review, and editing

**Avdeev S.N., Vizel A.A.** – final editing

**Vizel A.A., Shaymuratov R.I.** – translation into English

**Abashev A.R., Vizel I.Yu.** – project management

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра в Иркутске

И.Н.Трофименко<sup>1</sup> ✉, М.С.Нашатырева<sup>2</sup>, Б.А.Черняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Россия, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

<sup>2</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»: 664046, Россия, Иркутск, ул. Байкальская, 118

## Резюме

Течение различных интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) характеризуется высокой вариабельностью. Обширность и гетерогенность заболеваний из группы ИЗЛ неизбежно приводят к возникновению диагностических сложностей. **Целью** исследования явился анализ диагностических ошибок у пациентов с ИЗЛ в рамках регистра в Иркутске. **Материалы и методы.** При проведении исследования в рамках регистра наблюдались пациенты ( $n = 270$ ) в возрасте 18–88 лет с различными ИЗЛ. Диагностика ИЗЛ базировалась на клинико-анамнестических, лабораторных, функциональных, рентгенологических (компьютерная томография высокого разрешения – КТВР) и при необходимости – гистологических данных. Все диагнозы обсуждались в рамках междисциплинарной дискуссии (МДД). **Результаты.** Период от первых признаков интерстициального поражения до установления диагноза ИЗЛ различался от нескольких месяцев до нескольких лет (0–22 года; медиана – 12 (3; 36) мес.). Только у 155 (57,4 %) пациентов ИЗЛ верифицировано в течение 1 года после появления первого признака заболевания. Среди ошибочных диагнозов, с которыми пациенты до верификации ИЗЛ наблюдались по поводу респираторных симптомов и / или КТВР-изменений, преобладали различные формы пневмонии (рецидивирующая, затяжного течения – 24,4 %, пневмосклероз – 12,6 %, бронхообструктивные заболевания – 12,6 % и туберкулез – 10,7 %). Лидирующими причинами ошибочной диагностики явились недооценка или неверная интерпретация клинических, рентгенологических и функциональных данных. Поздняя диагностика является одним из факторов, определяющих формирование прогрессирующего легочного фиброза: время до установления диагноза  $\geq 12$  мес. (отношение шансов – 4,1; 95%-ный доверительный интервал – 2,4–7,1;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Для предотвращения ошибок на пути диагностики ИЗЛ необходимы информированность и настойчивость врачей-терапевтов, максимально эффективное обследование пациента с подозрением на ИЗЛ и быстрое направление такого пациента к компетентному специалисту для установления диагноза ИЗЛ и последующей его верификации в рамках МДД.

**Ключевые слова:** интерстициальное заболевание легких, диагностика, междисциплинарная дискуссия, прогрессирующий легочный фиброз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования № 9 от 29.11.18 одобрен Комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Трофименко И.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А. Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний легких по данным регистра в Иркутске. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 498–505. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-498-505

## Misdiagnosis of interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk

Irina N. Trofimenko<sup>1</sup> ✉, Maria S. Nashatyreva<sup>2</sup>, Boris A. Chernyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

<sup>2</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk City Clinical Hospital No.1”: ul. Baikalskaya 118, Irkutsk, 664046, Russia

## Abstract

The course of interstitial lung diseases (ILD) is characterized by high variability. The extent and heterogeneity of ILDs inevitably leads to diagnostic difficulties. **The aim** of the study was to analyze misdiagnosis of ILD in patients included in the Irkutsk register. **Methods.** 270 patients aged 18 – 88 years with various ILDs were followed in the register. The diagnosis of ILD was based on clinical, laboratory, functional, radiological (high-resolution computed tomography (HRCT)) and, if necessary, histological findings. All diagnoses were discussed by a multidisciplinary team. **Results.** The time from the first signs of interstitial lesions to the diagnosis of ILD varied from several months to several years (0 – 22 years), with a median of 12 (3; 36) months. Only half of the 155 (57.4%) patients with ILD were diagnosed within one year from the first symptoms. Misdiagnoses

in patients with respiratory symptoms and/or HRCT changes prior to ILD verification included various forms of pneumonia (recurrent, prolonged course) in 24.4%, pneumosclerosis in 12.6%, obstructive lung disease in 12.6%, and tuberculosis in 10.7%. The main causes of misdiagnosis were underestimation or misinterpretation of clinical, radiological and functional data. Late diagnosis is one of the factors determining progressive pulmonary fibrosis: time to diagnosis  $\geq 12$  months – odds ratio (OR) of 4.1 (95% confidence interval (CI) 2.4 – 7.1);  $p < 0.001$ . **Conclusion.** To overcome the misdiagnosis of ILD, it is necessary to inform and alert general practitioners, to maximize the effectiveness of the examination of a patient with suspected ILD, and to immediately refer such a patient to a competent specialist to diagnose ILD and verify the diagnosis with a multidisciplinary team.

**Key words:** interstitial lung disease, diagnosis, multidisciplinary discussion, progressive pulmonary fibrosis.

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

**Funding.** The study did not have sponsorship.

**Ethical review.** The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol No.9 dated November 29, 2018). Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Trofimenko I.N. et al., 2024

For citation: Trofimenko I.N., Nashatyreva M.S., Chernyak B.A. Misdiagnosis of interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 498–505 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-498-505

Понятие «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) объединяет  $> 200$  нозологий, характеризующихся воспалением и / или фиброзом паренхимы легких. ИЗЛ сопровождаются значительной заболеваемостью и смертностью [1, 2]. Современные классификационные представления об ИЗЛ, включая оценку клинических данных, имидж-диагностику и гистопатологическую характеристику, претерпели в последние десятилетия значительные изменения, отражая понимание сложных патофизиологических механизмов этой нозологической группы [3, 4]. Однако для подтверждения диагноза остается неизменной необходимость оценки совокупности клинических, радиологических, а в ряде случаев – патогистологических критериев [3, 5]. При этом обширность и гетерогенность заболеваний из группы ИЗЛ неизбежно приводит к возникновению диагностических сложностей [2, 6, 7].

Нередкой начальной диагностической траекторией у больных ИЗЛ является последовательность наиболее часто встречающихся в пульмонологической практике ошибочных диагнозов, таких как бронхиальная астма (БА), внебольничная пневмония, бронхит, эмфизема легких и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [6, 8, 9]. Так, по данным исследования INTENSITY ( $n = 600$ ) показано, что у 55 % обследованных установлен как минимум 1 неправильный диагноз, а у 38 % пациентов фигурировали 2 неправильных диагноза до нозологической верификации ИЗЛ. При этом среднее время между первоначальным ошибочным и окончательным диагнозом составило 11 мес., а 34 % пациентов сообщили о задержке  $\geq 2$  лет [6].

По данным российских исследователей, около 80 % пациентов с установленным диагнозом ИЗЛ до консультирования в специализированном центре наблюдались с диагнозами двусторонняя пневмония и хронический бронхит [9]. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом у 38 % больных с установленным диагнозом ИЗЛ предшествовала необоснованная противотуберкулезная терапия [10].

В ряде случаев при диагностике ИЗЛ некорректно интерпретируются результаты инструментальных исследований. По результатам анализа медицинской документации больных ИЗЛ ( $n = 146$ ) показано, что до верификации ИЗЛ только у 84 % были

описаны изменения по данным компьютерной томографии (КТ) легких, у 62 % – по результатам оценки легочной функции, тогда как при ревизии этих данных продемонстрировано наличие отклонений в 100 % случаев [11].

При оказании первичной медицинской помощи низкая распознаваемость ИЗЛ обусловлена неоднородностью и неспецифичностью клинических проявлений, рентгенологическими и патологическими особенностями даже внутри диагностических подгрупп, а также редкостью некоторых ИЗЛ и недостаточной настороженностью врачей [2, 6, 12]. Кроме того, труднодоступность некоторых необходимых исследований в реальной клинической практике дополняет перечень основных барьеров в установлении правильного и своевременного диагноза, что может иметь определяющие неблагоприятные последствия для пациентов [13, 14].

Течение различных ИЗЛ характеризуется высокой вариабельностью. При некоторых нозологических формах возможна спонтанная ремиссия или стабилизация процесса, но в ряде случаев заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождаясь формированием легочного фиброза, что, в свою очередь, приводит к осложнениям течения заболевания [1, 15–17]. В последние годы активно обсуждается терминология прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), ассоциированного с ускоренным снижением легочной функции, более тяжелыми респираторными симптомами и низким качеством жизни, быстрой инвалидизацией пациентов и смертностью. Репрезентативной моделью ПЛФ является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), который отражает концепцию прогрессирующего, самоподдерживающегося повреждения легочной паренхимы [3, 18]. При отсроченном оказании помощи пациенту с ИЛФ специализированной помощи риск смерти повышается в 2–3,6 раза, в зависимости от сроков задержки – от 2 до 4 лет соответственно ( $p = 0,03$ ) [19].

Таким образом, установление раннего диагноза ИЗЛ представляется одной из самых сложных задач современной пульмонологии, позволяющей в большинстве случаев не только реализовать более эффективную терапевтическую тактику, способствовать со-

крашению количества ненужных исследований, но и может означать лучший прогноз для пациента [16].

Целью исследования явился анализ диагностических ошибок у пациентов с ИЗЛ в рамках регистра больных ИЗЛ в Иркутске с учетом значительного влияния, которое ИЗЛ и ПЛФ оказывают на заболеваемость и смертность.

## Материалы и методы

При проведении исследования в регистре наблюдались ( $n = 270$ ) пациентов с различными ИЗЛ в возрасте 18–88 лет, при этом средний возраст мужчин составил 60 (47; 68) лет, женщин – 57 (46; 65) лет ( $p = 0,19$ ). По количеству незначительно преобладали женщины 158 (58,5 %).

Все диагнозы были подтверждены междисциплинарной дискуссией (МДД) с участием 2–3 пульмонологов, имеющих опыт работы с ИЗЛ, и рентгенологом, при необходимости привлекались врачи других специальностей, такие как патоморфологи, ревматологи, профпатологи и др. Диагностика ИЗЛ проводилась на основании опубликованных в отечественной и зарубежной литературе клинических рекомендаций и диагностических критериев различных ИЗЛ. В случае вторичной природы ИЗЛ диагноз основного заболевания формулировался профильным специалистом.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 29.11.18). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагностика ИЗЛ базировалась на клинико-anamnestических, лабораторных, функциональных, рентгенологических (КТ высокого разрешения – КТВР), при необходимости рассматривались гистологические данные. Период динамического наблюдения за пациентами составлял 1–5 лет. Периодичность осмотра и обследования определялась индивидуально и зависела от нозологической формы, степени тяжести и получаемой терапии. Через 1–5 лет оценивался исход заболевания. Учитывалась смертность от всех причин.

### Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие двусторонних интерстициальных изменений по данным КТВР вне зависимости от наличия симптомов при исключении альтернативных причин.

### Критерии исключения:

- пациенты с острыми ИЗЛ (острый гиперчувствительный пневмонит) в случае полного выздоровления и отсутствия рецидивов.

Важная роль в диагностическом поиске отводилась детальному анализу жалоб и анамнеза с акцентом

на потенциальные экспозиционные (ингаляционные) и пневмотоксичные бытовые или профессиональные воздействия, сопутствующие заболевания и их терапию. Выраженность одышки оценивалась по шкале mMRC (*Modified Medical Research Council*), кашля – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 – кашель отсутствует, 10 – кашель максимально выражен).

Показатели легочной функции определялись по данным спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария) и пульсоксиметрии (*OxyWatch*, Китай). КТВР легких выполнялась в 100 % случаев.

У всех пациентов проводились исследование показателей общего анализа крови, С-реактивного белка, серологический скрининг для исключения системных ревматологических заболеваний, включающий в себя определение ревматоидного фактора, антиядерных антител, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, при необходимости – другие лабораторные маркеры.

У 99 (36,7 %) пациентов диагноз верифицирован патогистологически. Чаще всего исследовались ткани легкого, плевры и медиастинальных лимфатических узлов ( $n = 73$ ). Кроме того, были изучены ткани медиастинальных лимфатических узлов ( $n = 12$ ), кожи ( $n = 6$ ), периферических лимфатических узлов ( $n = 4$ ), гортани / бронхов ( $n = 3$ ) и лимфатический узел ворот почки ( $n = 1$ ).

В зависимости от распределения выборочной совокупности использовались параметрические и непараметрические методы статистической обработки результатов с помощью программы *Statistica 12.0 (Statsoft Inc, США)*, логистический регрессионный анализ. Достоверность различий определялась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты были распределены на 4 группы согласно актуальной классификации ИЗЛ [2]:

- 1-я (106 (39,3 %) всех ИЗЛ) – больные ИЗЛ с установленной этиологией;
- 2-я (66 (24,4 %)) – пациенты с идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП);
- 3-я (74 (27,4 %)) – лица с саркоидозом;
- 4-я (24 (8,9 %)) – пациенты с редкими / другими ИЗЛ.

За период наблюдения летальность от всех причин составила 67 (24,8 %) случаев. Медиана времени от появления первого симптома или выявления изменений по данным КТВР при бессимптомном течении заболевания до смерти составила 47 (27; 71) мес.

Период от возникновения первых признаков интерстициального поражения до установления диагноза ИЗЛ составлял широкие пределы – от нескольких месяцев до нескольких лет (0–22 года; медиана – 12 (3; 36) мес.). Только у 155 (57,4 %) пациентов ИЗЛ верифицировано в течение 1 года после появления первого признака заболевания (рис. 1).

При сопоставлении различных групп ИЗЛ прослеживается тенденция к более быстрой диагностике среди пациентов с саркоидозом (3-я группа) – 6 (3; 24) мес. и редкими ИЗЛ (4-я группа) – 8 (2; 30) мес.

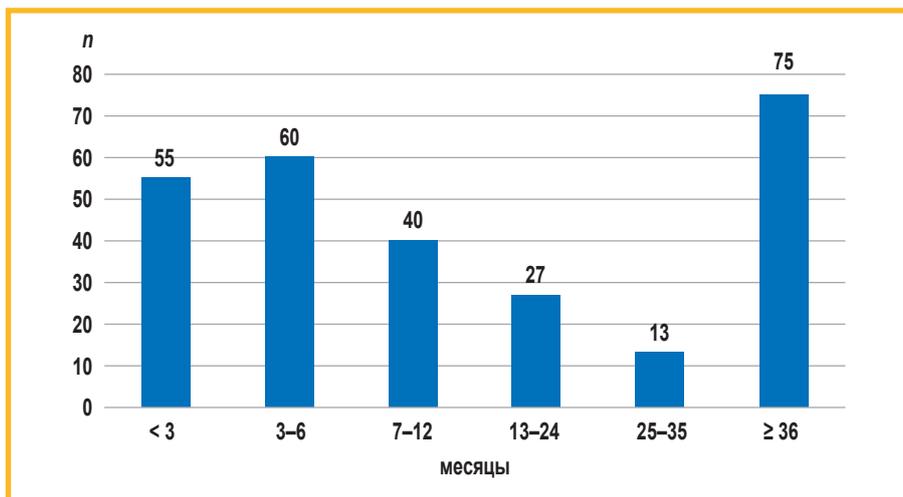


Рис. 1. Период, который потребовался для диагностики интерстициального заболевания легких  
Figure 1. Time from initial misdiagnosis to final diagnosis of interstitial lung disease

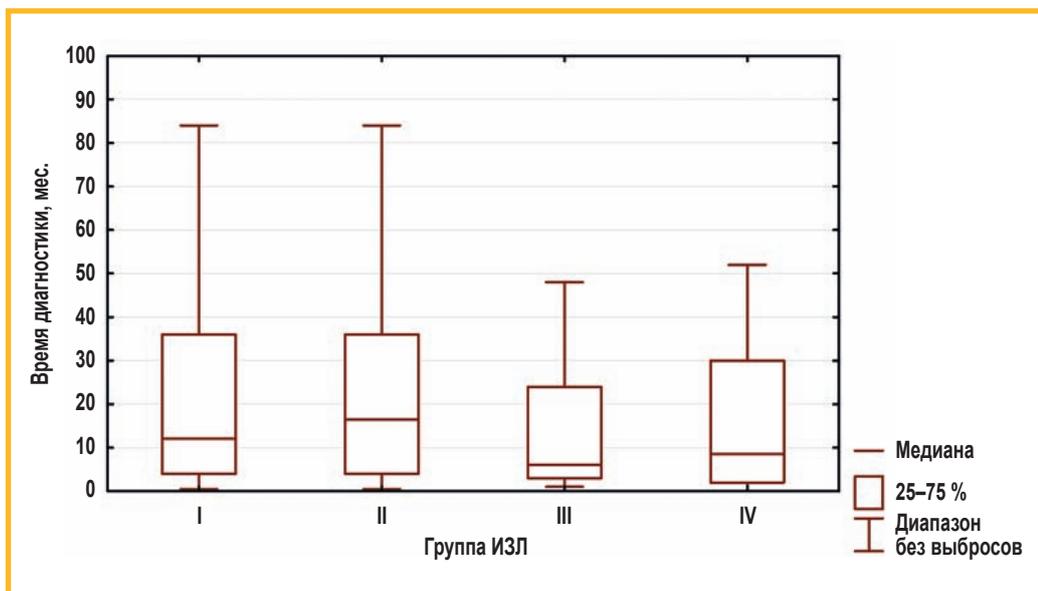


Рис. 2. Время от первого симптома до окончательного диагноза интерстициального заболевания легких по группам; месяцы  
Figure 2. Time from the first symptom to final diagnosis of interstitial lung disease by group; months

по сравнению с лицами 1-й (12 (4; 36) мес.) и 2-й (13 [3; 36] мес.) группы, однако статистически значимой разницы не зафиксировано ( $p = 0,07$ ) (рис. 2).

При первичном направлении на консультацию для решения вопроса о включении пациента в регистр ИЗЛ у большинства пациентов конкретная нозологическая форма оставалась недиагностированной. Среди диагнозов, с которыми пациенты наблюдались по поводу респираторных симптомов и / или КТВР-изменений, преобладали различные формы пневмонии (рецидивирующая, деструктивная, с затяжным течением (66 (24,4 %)), пневмосклероз (34 (12,6 %)), бронхообструктивные заболевания (34 (12,6 %)) и туберкулез (29 (10,7 %)) (рис. 3).

Только у 77 (28,5 %) пациентов в направительном диагнозе имелись указания на ИЗЛ. После проведения необходимого дообследования и последующей МДД у всех пациентов диагностированы ИЗЛ (рис. 4).

По результатам анализа факторов, совокупно способствующих поздней диагностике ИЗЛ, продемонстрирована многогранность проблемы, обусловленной, в первую очередь, недостаточной настороженностью в отношении ИЗЛ врачей первичного звена.

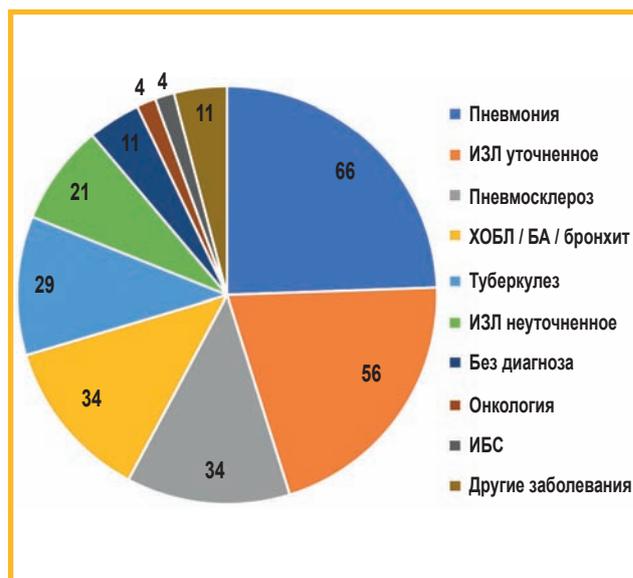


Рис. 3. Структура направительных диагнозов  
Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Figure 3. Breakdown of the diagnoses at the referral

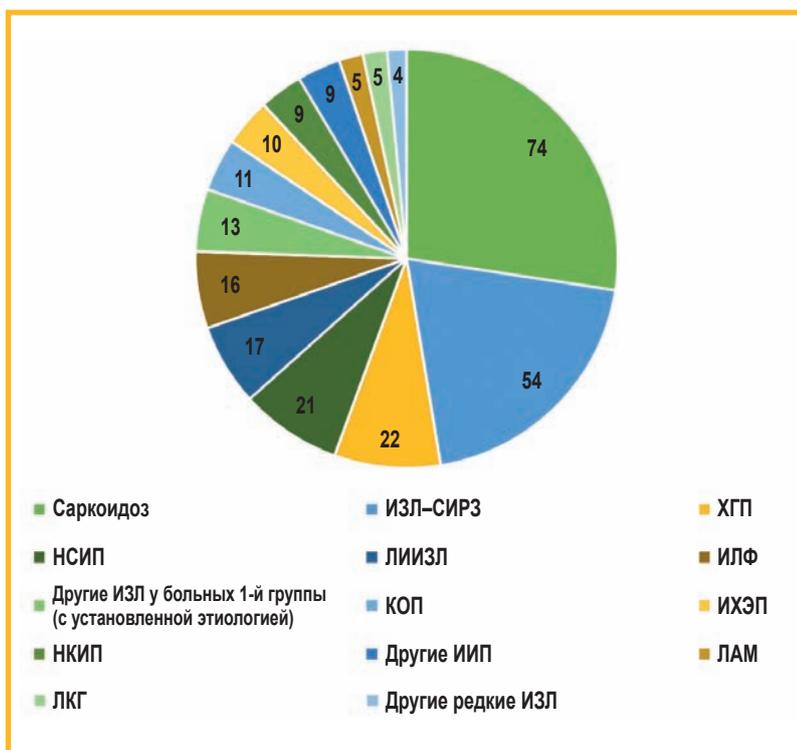


Рис. 4. Структура диагнозов после междисциплинарной дискуссии

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматические заболевания; ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ЛИАИЗЛ – лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КОП – криптогенная organizing pneumonia; ИХЭП – идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония; НККИП – неклассифицируемая интерстициальная пневмония; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ЛКГ – лангергансскоклеточный гистиоцитоз.

Figure 4. Breakdown of the diagnoses after multidisciplinary discussion

Среди лидирующих причин числятся недооценка или неверная интерпретация клинических ( $n = 63$ ), рентгенологических ( $n = 59$ ) и функциональных ( $n = 39$ ) данных. Проводилось также упорное лечение другого заболевания ( $n = 36$ ), при котором маскировались симптомы интерстициального поражения, отмечено позднее обращение за медицинской помощью ( $n = 35$ ) (рис. 5).

Вместе с тем поздняя диагностика является одним из факторов, определяющих неблагоприятное течение заболевания. По результатам логистического регрессионного анализа показано, что среди индикаторных факторов прогрессирующего фиброзирующего течения ИЗЛ наибольший вклад вносят наличие грубой крепитации в базальных отделах при аускультации

легких (отношение шансов (ОШ) – 18,3;  $p < 0,001$ ) и поздняя диагностика (ОШ – 4,1;  $p < 0,001$ ) (см. таблицу).

Все указанные факторы могут рассматриваться в качестве критериев неблагоприятной эволюции заболевания, при этом требуется осторожность в отношении высокой вероятности формирования ПЛФ.

### Обсуждение

За последние годы в области ИЗЛ проведены исследования, по модифицирующему терапевтическому влиянию на ИЗЛ, связанному с системной склеродермией, различными формами ПЛФ, а также легочной гипертензией, обусловленной ИЗЛ [20–22]. Вместе



Рис. 5. Причины несвоевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких

Примечание: СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматические заболевания.

Figure 5. Causes of untimely diagnosis of interstitial lung diseases

Таблица  
Факторы риска интерстициального заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзомTable  
Risk factors of interstitial lung disease with progressive pulmonary fibrosis

Признак	ОШ	95%-ный ДИ	p
Крепитация легких	18,3	9,8–34,2	< 0,001
Время до установления диагноза $\geq$ 12 мес.	4,1	2,4–7,1	< 0,001
Одышка в дебюте заболевания	2,2	1,3–3,8	0,002
Снижение массы тела	2,2	1,2–3,9	0,006
Возраст $\geq$ 65 лет	2,1	1,2–3,3	0,005
Мужской пол	2,1	1,2–3,3	0,004
Курение	1,8	1,1–3,0	0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

с тем раннее установление клинического диагноза ИЗЛ для своевременного начала эффективного терапевтического влияния представляет сложную задачу в реальной клинической практике. Показано, что медиана сроков диагностики ИЗЛ составила 12 (3; 36) мес. и только у 57 % больных ИЗЛ верифицировано в течение 1 года после появления первого признака заболевания. Отмечено отсутствие положительной тенденции в сокращении временного интервала диагностики ИЗЛ за последнее десятилетие, а средний период диагностики по результатам исследований составляет > 1 года (в среднем 2,1 года) [11, 23, 24]. По результатам настоящего исследования среди наиболее частых причин несвоевременной диагностики ИЗЛ следует рассматривать недооценку клинических, рентгенологических и функциональных данных, тогда как позднее обращение пациентов отмечено только в 13 % случаев. Необходимо отметить, что с точки зрения врача, типичные симптомы ИЗЛ, скорее всего, в силу недостаточной настороженности, интерпретируются проявлениями часто встречающихся респираторных или сердечно-сосудистых заболеваний, что потенциально приводит к задержкам своевременного диагноза ИЗЛ [25]. В ряде случаев эта симптоматика игнорируется или связывается с курением, старением или респираторными инфекциями, такими как туберкулез [2], при этом даже обнаружение ИЗЛ-картины по данным КТ легких не всегда рассматривается врачом общей практики как необходимость срочной консультации пульмонолога. Так, при оценке интерпретации диагностических тестов и их связь с последующим направлением к пульмонологу врачом общей практики время от проведения КТ легких до обращения к пульмонологу составило > 1 год примерно для 25 % пациентов, у которых ИЗЛ выявлено при первом КТ-описании [11]. Показано, что от 30 до 58 % пациентов с ИЗЛ изначально неоднократно осматриваются врачом общей практики, а первая симптоматика во многих случаях игнорируется, упускается из виду или приписывается другим заболеваниям [6, 26]. В частности, по данным исследования INTENSITY показано, что наиболее часто ошибочно диагностировались БА (13,5 %), пневмония (13,0 %) и бронхит (12,3 %) [6]. Кроме того, пациенты с ИЗЛ нуждаются

в комплексной диагностической оценке, включая исследование легочной функции, серологический скрининг, имидж-диагностику, бронхоскопию, тесты с физической нагрузкой и, в ряде случаев, хирургическую биопсию легкого. Задержки, связанные с планированием и доступностью, интерпретацией результатов исследований, необходимость повторения определенных тестов и процедур усугубляют и без того длительный диагностический процесс [2, 11, 25].

Кроме настороженности и корректно спланированного обследования при подозрении на ИЗЛ, а также доступности для пациента исследований, необходимых для установления диагноза, определяющее диагностическое значение имеет МДД. На протяжении последних лет МДД рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики ИЗЛ [3, 13, 27, 28]. Показало, что после проведения МДД диагноз ИЗЛ, первоначально фигурирующий у 28,5 % больных, был верифицирован у всех пациентов. По данным разных исследователей, проведение МДД позволяет установить диагноз ИЗЛ в 71–80 % случаев, а в 42–53 % случаев – изменить диагноз, что важно для своевременной инициации терапии ИЗЛ [29, 30].

По данным логистического регрессионного анализа установлено, что двусторонняя крепитация является наиболее значимым фактором риска ПЛФ (ОШ – 18,3; 95%-ный ДИ – 9,8–34,2;  $p < 0,001$ ). По результатам исследования с участием 132 пациентов с подозрением на ИЗЛ двусторонняя крепитация при аускультации легких отмечена в 63 % случаев и была ассоциирована с КТВР-паттерном обычной интерстициальной пневмонии [31]. Таким образом, у пациентов с ИЗЛ крепитацию следует рассматривать в качестве настораживающего фактора прогрессирующего фиброзирующего течения заболевания. Вторым по значимости фактором риска ПЛФ является поздняя диагностика ИЗЛ (ОШ – 4,1; 95%-ный ДИ – 2,4–7,1;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что для пациентов с ИЛФ или ПЛФ, у которых наблюдается продолжающееся прогрессирующее заболевание во время диагностического процесса, последствия несвоевременной и / или неправильной диагностики оказывают наибольшее неблагоприятное прогностическое влияние.

## Заклучение

Таким образом, своевременная диагностика ИЗЛ является сохраняющейся проблемой современной пульмонологии, которая сопровождается существенной отсрочкой установления правильного диагноза и ошибками, в результате которых назначается неэффективное лечение. Диагностические ошибки остаются для клинициста реальной клинической проблемой, ухудшающей течение и прогноз заболевания.

Для преодоления барьеров, возникающих на пути диагностики ИЗЛ, в первую очередь необходимы информированность и настороженность врачей-терапевтов, максимально эффективное обследование пациента с подозрением на ИЗЛ и быстрое направление такого пациента к компетентному специалисту для установления диагноза ИЗЛ и последующей его верификации в рамках МДД. Обеспечение эффективной профессиональной коммуникации между врачом-терапевтом и экспертными центрами диагностики ИЗЛ является ключевыми моментами своевременной диагностики и ранней терапии этих заболеваний.

## Литература / References

1. Wijsenbeek M., Suzuki A., Maher T.M. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022; 400 (10354): 769–786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
2. Arcana R.I., Cris̃an-Dabija R.A., Caba B. et al. Speaking of the “Devil”: diagnostic errors in interstitial lung diseases. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (11): 1589. DOI: 10.3390/jpm13111589.
3. 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.
4. Levi Y., Israeli-Shani L., Kuchuk M. et al. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (11): 1509–1514. DOI: 10.3899/jrheum.171314.
5. Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
6. Cosgrove G.P., Bianchi P., Danese S., Lederer D.J. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 9. DOI: 10.1186/s12890-017-0560-x.
7. Rivera-Ortega P., Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Ann. Glob. Health.* 2019; 85 (1): 4. DOI: 10.5334/aogh.2414.
8. Lederer D.J., Bianchi P., Loboda J. et al. AB017. Interstitial lung disease patient diagnostic journey (intensity). *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (Suppl. 5): AB017. DOI: 10.21037/jtd.2016.s017.
9. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44. / Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A. [Pre-hospital misdiagnosis of interstitial lung disease]. *Pulmonologiya*. 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44 (in Russian).
10. Akhter N., Rizvi N.A. Interstitial lung diseases misdiagnosed as tuberculosis. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34 (2): 338–341. DOI: 10.12669/pjms.342.14407.
11. Pritchard D., Adegunsoye A., Lafond E. et al. Diagnostic test interpretation and referral delay in patients with interstitial lung disease. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 253. DOI: 10.1186/s12931-019-1228-2.
12. Wijsenbeek M., Bendstrup E., Valenzuela C. et al. Design of a study assessing disease behavior during the peri-diagnostic period in patients with interstitial lung disease: The STARLINER study. *Adv. Ther.* 2019; 36 (1): 232–243. DOI: 10.1007/s12325-018-0845-3.
13. Glenn L.M., Troy L.K., Corte T.J. Novel diagnostic techniques in interstitial lung disease. *Front. Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1174443. DOI: 10.3389/fmed.2023.1174443.
14. Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 120–127. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00079.
15. Sharp M., Mustafa A.M., Farah N., Bonham C.A. Interstitial lung disease and sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2023; 44 (3): 575–584. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.06.003.
16. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
17. Zeng Q., Jiang D. Global trends of interstitial lung diseases from 1990 to 2019: an age-period-cohort study based on the Global Burden of Disease study 2019, and projections until 2030. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1141372. DOI: 10.3389/fmed.2023.1141372.
18. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
19. Lamas D.J., Kawut S.M., Bagiella E. et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (7): 842–847. DOI: 10.1164/rccm.201104-0668OC.
20. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
21. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
22. Waxman A., Restrepo-Jaramillo R., Thenappan T. et al. Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (4): 325–334. DOI: 10.1056/NEJMoa2008470.
23. Hoyer N., Prior T.S., Bendstrup E. et al. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12931-019-1076-0.
24. Van der Sar I.G., Jones S., Clarke D.L. et al. Patient reported experiences and delays during the diagnostic pathway for pulmonary fibrosis: a multinational European survey. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 711194. DOI: 10.3389/fmed.2021.711194.
25. Spagnolo P., Ryerson C.J., Putman R. et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (9): 1065–1076. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00017-5.
26. Schoenheit G., Becattelli I., Cohen A.H. Living with idiopathic pulmonary fibrosis: An in-depth qualitative survey of European patients. *Chron. Respir. Dis.* 2011; 8 (4): 225–231. DOI: 10.1177/1479972311416382.
27. Kalluri M., Claveria F., Ainsley E. et al. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis: multidisciplinary care with an early integrated palliative approach is associated with a decrease in acute care utilization and hospital deaths. *J. Pain. Symptom Manage.* 2018; 55 (2): 420–426. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.10.016.
28. Furini F., Carnevale A., Casoni G.L. et al. The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: systematic literature review of the current evidence and future perspectives. *Front. Med.* 2019; 6: 246. DOI: 10.3389/fmed.2019.00246.
29. De Sadeleer L.J., Meert C., Yserbyt J. et al. Diagnostic ability of a dynamic multidisciplinary discussion in interstitial lung diseases: a retrospective observational study of 938 cases. *Chest.* 2018; 153 (6): 1416–1423. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.026.
30. Jo H.E., Glaspole I.N., Levin K.C. et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology*. 2016; 21 (8): 1438–1444. DOI: 10.1111/resp.12850.
31. Sellarés J., Hernández-González F., Lucena C.M. et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (5): e2573. DOI: 10.1097/MD.0000000000002573.

Поступила: 23.01.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: January 23, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Трофименко Ирина Николаевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (3952) 46-53-26; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Нашатырева Мария Сергеевна** — к. м. н., врач-пульмонолог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

**Maria S. Nashatyreva**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk City Clinical Hospital No.1”; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

**Черняк Борис Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

**Boris A. Chernyak**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

## Участие авторов

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

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

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

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

## Authors Contribution

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

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

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

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

# Опыт использования циклесонида в базисной терапии недостаточно контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения у подростков

А.В.Камаев<sup>1,2</sup> ✉, Ю.Б.Клюхина<sup>3,4</sup>, О.В.Трусова<sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- <sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»: 191144, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, 25, литера А
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
- <sup>4</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей»: 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2

## Резюме

В реальной клинической практике нередко встречаются пациенты подросткового возраста с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести недостаточно контролируемого течения. В таких случаях актуальными руководствами предлагаются несколько вариантов коррекции базисной терапии, при этом у пациентов, для которых предпочтительна монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, требуется дальнейшее изучение клинических маркеров БА. **Целью** исследования явилась оценка ответа на терапию циклесонидом в течение 8 нед. у подростков с БА исходно недостаточно контролируемого течения. **Материалы и методы.** В открытое проспективное несравнительное исследование реальной клинической практики включены пациенты с БА ( $n = 46$ : 73,9 % – мужского пола; средний возраст –  $14,8 \pm 2,5$  года), которые в течение 8 нед. получали циклесонид 160 мкг в сутки в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). Период наблюдения был завершён через 10 нед. после включения в исследование. Исследовалась динамика результатов теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ), числа обострений БА, числа дней без потребности в экстренных препаратах, числа дней, в течение которых подростки не посещали школу по причине проявления симптомов БА, изменения спирометрических показателей и нежелательные явления (НЯ). Оценивались различия показателей до начала лечения и через 8 нед. терапии циклесонидом 160 мкг в сутки. **Результаты.** По результатам лечения все пациенты достигли контроля над БА; медиана (*Me*) (Q25; Q75) результатов вопросника АСТ статистически значимо возросла с 14 (12; 17) до 22 (21; 23) баллов, к завершающему визиту отмечено отсутствие пропусков школы по причине развития симптомов БА и обострений за предшествовавшие 4 нед. Значимо (до 91,3 %) увеличилась доля пациентов, у которых показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил 80 %<sup>долж.</sup> по сравнению как с Визитом 1 (37 %;  $p = 0,0001$ ), так и с архивными данными за предыдущий год (67,4 %;  $p = 0,001$ ). Наблюдалась также позитивная динамика доли пациентов, у которых отмечены положительные результаты бронхолитической пробы и *Me* прироста показателей ОФВ<sub>1</sub>. НЯ, представляющих клинический интерес, не отмечено. **Заключение.** Продемонстрировано, что циклесонид 160 мкг в сутки (препарат Асмалиб®Эйр в форме ДАИ) эффективен и безопасен в достижении и стабилизации контролируемого течения БА у подростков.

**Ключевые слова:** подростки, бронхиальная астма, монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, контроль, реальная клиническая практика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что получали гонорары и участвовали в клинических исследованиях следующих компаний:

Камаев А.В. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ГлаксоСмитКляйн», «Новартис», «Органон», «ПСК Фарма», «Сандоз», «Санофи», «Солофарм», «Тева»;

Клюхина Ю.Б. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ПСК Фарма», «Сандоз», «Санофи», «Солофарм», «Тева»;

Трусова О.В. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ГлаксоСмитКляйн», «Органон», «ПСК Фарма», «Санофи», «Тева».

**Финансирование.** При проведении исследования и подготовке публикации использована информационная поддержка компании ООО «ПСК Фарма».

**Этическая экспертиза.** Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*), принципам Хельсинкской декларации и не включало процедур вне рамок стандартного диспансерного наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой. У всех участников и их законных представителей до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Камаев А.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Камаев А.В., Клюхина Ю.Б., Трусова О.В. Опыт использования циклесонида в базисной терапии недостаточно контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения у подростков. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 506–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-506-514

# Clinical experience with ciclesonide as maintenance treatment for not-well controlled mild and moderate asthma in adolescents

Andrei V. Kamaev<sup>1,2</sup> ✉, Yuliya B. Klyukhina<sup>3,4</sup>, Olga V. Trusova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lva Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”: ul. Mytninskaya 25A, Saint-Petersburg, 191144, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children Consultative and Diagnostic Center”: ul. Oleko Dundicha 36, build. 2, Saint-Petersburg, 192289, Russia

## Abstract

Partially controlled or uncontrolled adolescent patients with mild or moderate asthma are common in real clinical practice. The current guidelines provide several options for their controller therapy correction. Further evaluation of clinical features of patients who may benefit from inhaled corticosteroids (ICS) is needed. **The aim** of the study to examine response to 8-week treatment with ciclesonide in adolescents with previously not well controlled BA. **Methods.** 46 patients (mean age  $14.8 \pm 2.5$  years, 73.9% boys) with asthma were included in the open prospective non-comparative study of the real clinical practice. They were treated with ciclesonide 160  $\mu\text{g}/\text{day}$  in a pressurized metered dose inhaler (pMDI) for 8 weeks and all had completed the 10 week. Changes in asthma control test (ACT) results, number of exacerbations, number of days without symptom-reliever inhalations, number of days of school absence due BA symptoms, spirometry results and adverse events were investigated between date of inclusion and after 8 weeks of treatment with ciclesonide 160  $\mu\text{g}$ . **Results.** All patients had controlled BA after 8 weeks of treatment; there was statistically significant improvement of ACT median score (Q25; Q75), from 14 (12; 17) to 22 (21; 23) points. No school days were missed and no exacerbations were reported during 4 weeks before the end visit date. Number of patients with forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second (FEV<sub>1</sub>) was greater than 80%<sub>pred.</sub> (91.3%) and had increased by Visit 3 both compared to Visit 1 (37%,  $p = 0.0001$ ) and archive data from previous year (67.4%,  $p = 0.001$ ). Number of patients with positive bronchodilation test and median of FEV<sub>1</sub> change had decreased. There were no adverse events of clinical interest during the study. **Conclusion.** Ciclesonide 160  $\mu\text{g}/\text{day}$  (Asmalib®Air pMDI) is effective and safe and allows achievement and maintenance of controlled asthma course in adolescents.

**Key words:** adolescents, asthma, ICS monotherapy, control, real clinical practice.

**Conflict of interests.** The authors declare they received honoraria and participated in clinical trials for:

*Kamaev A.V.:* delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, PSK Pharma, Sandoz, Sanofi, Solopharm and Teva;

*Klyukhina Yu.B.:* delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, PSK Pharma, Sandoz, Sanofi, Solopharm and Teva;

*Trusova O.V.:* delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Organon, PSK Pharma, Sanofi and Teva.

**Funding.** The study and publication is carried with informational support from PSK Pharma LLC.

**Ethical expertise.** The study conducted in line with Good Clinical Practice standards, Helsinki declaration principles and did not include any manipulations outside of routine asthma management. All participants and their legal representatives had provided their written informed consent before enrollment into the study.

© Kamaev A.V. et al., 2024

For citation: Kamaev A.V., Klyukhina Yu.B., Trusova O.V. Clinical experience with ciclesonide as maintenance treatment for not-well controlled mild and moderate asthma in adolescents. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 506–514 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-506-514

На долю пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести приходится  $\geq 90\%$  диспансерных наблюдений в амбулаторной сети [1–3]. Однако несмотря на нетяжелое течение заболевания, у  $> 50\%$  таких пациентов отмечается недостаточный контроль над БА, в т. ч. по причине низкой приверженности ингаляционной терапии [4]. Среди распространенных причин низкого комплаенса у пациентов выделяются высокая кратность приема препаратов базисной терапии, развитие нежелательных явлений (НЯ) (в первую очередь местных) и недостаточная эффективность лечения [4, 5]. Персонализация терапии БА направлена в т. ч. на выбор такого лекарственного препарата, режим дозирования и фармакологические свойства которого обеспечили бы оптимальный контроль и наибольшую приверженность пациента многомесячному лечению [6].

Известны календарные периоды наибольшего риска потери контроля над БА для пациентов подросткового возраста – это октябрь–декабрь и февраль–апрель, что совпадает с эпидемическими подъемами заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в течение учебного года [5–7]. Кроме того, предполагается, что в периоды стремительного линейного роста числа больных вирусные инфекции могут более глубоко проникать в дыхательные пути и вовлекать в воспалительный процесс бронхи мелко-го диаметра, что создает дополнительные трудности для адекватной базисной терапии БА [8, 9].

Одним из предлагаемых решений является использование противовоспалительных препаратов в лекарственной форме ультрамелкодисперсного аэрозоля, например, отечественного препарата Асмалиб®Эйр (циклесонид 80 или 160 мкг). Его дополнительными

фармакологическими преимуществами являются возможность применения 1 раз в день (в т. ч. под контролем родителей) и сниженный риск местных НЯ, обусловленный приобретением глюкокортикостероидной (ГКС) активности только после активации пролекарства непосредственно в воспалительном очаге бронхиальной стенки [10, 11].

Целью исследования с учетом значительного бремени БА у подростков для специалиста амбулаторной сети явилась оценка эффективности и безопасности препарата циклесонид (ДАИ) 80 / 160 мкг в достижении и удержании контроля над БА у подростков с исходным частично контролируемым или неконтролируемым течением заболевания.

## Материалы и методы

**Пациенты и методы обследования.** В открытое проспективное несравнительное исследование в реальной клинической практике (данные амбулаторного приема в течение 4 мес. (с ноября 2023 по февраль 2024 г.)) включены подростки с БА ( $n = 46$ : 34 (73,9 %) – мужского пола; возраст – 12–17 лет 10 мес. на дату включения; средний возраст –  $14,8 \pm 2,5$  года).

Длительность протокола составила 10 нед., за это время пациенты совершили 3 визита:

- стартовый (Визит 1);
- через 4 нед. ( $\pm 4$  дня) (Визит 2);
- через 8 нед. ( $\pm 4$  дня) (Визит 3);
- телефонный контакт через 2 нед. от визита завершения (Визит 3) для последующей оценки безопасности.

Выбранная продолжительность протокола обусловлена возможностью обеспечения лечения пациента одной упаковкой циклесонида на протяжении всего времени исследования, поддержания контакта с пациентами на протяжении этого периода и отвечает практике диспансерного наблюдения пациентов с БА подросткового возраста.

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- подростки мужского и женского пола в возрасте 12–17 лет 10 мес. на дату включения;
- диагноз БА легкой или средней степени тяжести, установленный не менее чем за 18 мес. до даты включения в исследование;
- отсутствие контроля над течением БА (частично контролируемая или неконтролируемая БА) на визите включения в исследование (оценка по вопроснику Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*)  $\geq 1$  балла и / или результат теста по контролю над БА (*Asthma Control Test – ACT*)  $< 20$  баллов);
- наличие подписанного родителями или опекунами информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии не включения:*

- сопутствующие нестабильные соматические заболевания или состояния, при которых, по мнению исследователей, затрудняется интерпретация результатов лечения и отсутствует возможность проведения процедур в рамках настоящего исследования;

- экстренные госпитализации в связи с обострениями БА в отделение реанимации и интенсивной терапии в течение 2 лет перед включением;
- астматический статус в анамнезе независимо от срока давности;
- системная фармакотерапия БА (прием пероральных / инъекционных ГКС, любых моноклональных антител – омализумаба, меполизумаба, дупилумаба, тезепелумаба);
- использование в качестве средства базисной терапии на Визите 1 высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) или комбинации средних доз иГКС и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов адренорецепторов / длительно действующих антихолинэргических препаратов;
- отказ родителей от участия в исследовании и проведения процедур в рамках настоящего протокола.

Все включенные пациенты ранее наблюдались у одного и того же врача в течение  $\geq 18$  мес. и имели данные клинического наблюдения и функциональных показателей за тот же календарный период (2022–2023 учебный год) (на базисной терапии, отличной от циклесонида).

В ходе каждого из 3 визитов у пациентов проводился объективный осмотр, заполнялся валидизированный вопросник АСТ (максимум – 25 баллов, при неконтролируемой БА –  $\leq 19$  баллов), регистрировались сообщения о случаях обострения БА и триггерах за предшествующие 4 нед. После включения в наблюдательный протокол на Визите 1 все пациенты получали препарат циклесонид 160 мкг в сутки (Асмалиб®Эйр 80 мкг по 2 дозы или 160 мкг по 1 дозе 1 раз в день); по дневникам самоконтроля учитывалась приверженность терапии и НЯ (при их наличии). Дополнительно на Визитах 1 и 3 выполнялась спирометрия с сальбутамолом; отдельно учитывались

**Таблица 1**  
*Временные интервалы и процедуры исследования*  
**Table 1**  
*Time intervals and study procedures*

Процедуры	Визит		
	1	2	3
Дни	0	28 ± 4	56 ± 4
Объективный осмотр	+	+	+
Вопросник АСТ	+	+	+
Спирометрия с сальбутамолом 400 мкг	+	–	+
Данные за предшествующие 4 нед. (дневник самоконтроля)			
Число обострений БА	+	+	+
НЯ	+	+	+
Число дней пропуска школы по причине БА	+	+	+
Число дней, в которые применялась экстренная терапия	+	+	+
Учет внеплановых осмотров или госпитализаций	+	+	+

Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; БА – бронхиальная астма; НЯ – нежелательные явления.

результаты архивной спирометрии за 2022–2023 гг. (за 1 год до Визита 1).

Все процедуры, проведенные в рамках визитов, соответствовали алгоритму диспансерного наблюдения, представленному в актуальных клинических рекомендациях по БА [12]. Отдельно учитывались экстренные госпитализации и внеплановые визиты к аллергологу, пульмонологу, педиатру; потребность в антибактериальной и антимикотической терапии.

Под термином «экстренная терапия» понималось использование любых дополнительных ингаляций (сальбутамол, фенотерол, фенотерол / ипратропия бромид или формотерол / будесонид по требованию), включая дополнительные ингаляции перед физической нагрузкой. Потребность в экстренной терапии фиксировалась пациентами самостоятельно ежедневно в дневнике самоконтроля и учитывалась при плановых осмотрах; поскольку пациенты включены в протокол из групп диспансерного наблюдения, были доступны также данные за 4 нед. до Визита 1.

Учитывая возраст и заболевание БА легкого или среднетяжелого течения, под обострением понималось ухудшение самочувствия, при котором требовались пропуски занятий в школе > 3 дней и / или использование ингаляционной терапии короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами + будесонид через небулайзер в течение  $\geq 2$  дней.

Включение пациентов в исследование выполнено в рамках рутинного приема врачами городского аллергологического кабинета Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44» и кабинета пульмонолога Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей № 1».

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета компьютерных программ *Statistica for Windows 10.0* (StatSoft Inc., США). На первом этапе анализа количественных показателей была включена оценка нормальности распределения (критерий Шапиро). Для сравнения результатов выборок с нормальным распределением использовались среднее ( $M$ ) и его среднеквадратичное отклонение ( $\pm \sigma$ ); в иных случаях – медиана ( $Me$ ) и крайние квартили ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Применялся непараметрический критерий Манна–Уитни ( $U$ -критерий), статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все включенные пациенты завершили участие в протоколе (2 визита + 1 телефонный контакт через 2 нед.), случаев потери контакта или исключения из протокола / отзыва информированного согласия не отмечено. Пациенты активно приглашались на визиты через 4 и 8 нед. в рамках настоящего протокола при дополнительном напоминании по телефону, что позволило обеспечить высокую приверженность назначениям и режиму наблюдения.

В ходе текущего наблюдательного исследования случаев госпитализации и / или вызова скорой по-

мощи по причине обострения БА, а также серьезных НЯ, либо НЯ, при которых потребовалась отмена назначенной базисной терапии или переключения на другой иГКС, не зарегистрировано.

Проанализированы результаты приема препаратов, которые были использованы пациентами в течение 4 нед. перед включением в исследование. Учитывая преобладание пациентов с БА легкой степени тяжести, ожидалось значительное число участников, которые не получали никаких препаратов базисной терапии, или использовали монтелукаст, однако обращает на себя внимание заметная доля пациентов, которым был назначен формотерол / будесонид в режиме «по требованию» (рис. 1).

Динамика доли пациентов, которые достигли контролируемого течения БА (критерии представлены в разделе «Пациенты и методы обследования»), значения  $Me$  результатов вопросника АСТ по группе и среднее число дней пропуска школы по причине обострения / развития симптомов БА отражены на рис. 2, на котором продемонстрировано, что контролируемого течения заболевания достигли к Визиту 2 39 (84,8 %) подростков, а к Визиту 3 этим критериям отвечали все включенные пациенты. В ходе 8-недельной терапии статистически значимо – с 14 (12; 17) до 22 (21; 23) баллов ( $p = 0,001$ ) увеличилась  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) результатов оценки по вопроснику АСТ.

Достижение контролируемого течения реализовано при сохранении высокой социальной активности, характерной для этой возрастной группы: на протяжении 2-го месяца наблюдения не отмечено пропусков школы, связанных с обострениями или симптомами БА. Оценка контроля над БА по критериям GINA

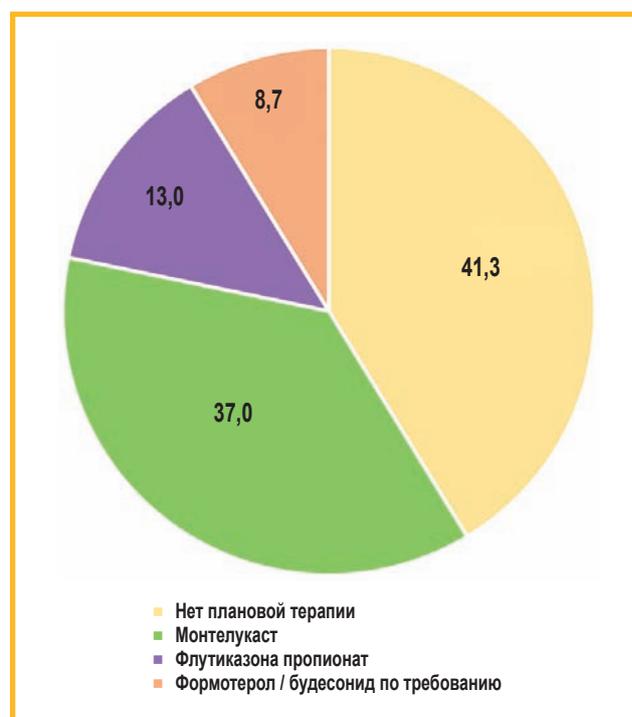


Рис. 1. Режимы базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов перед включением в исследование; %

Figure 1. Regimes of controller therapy for asthma before inclusion in the study; %

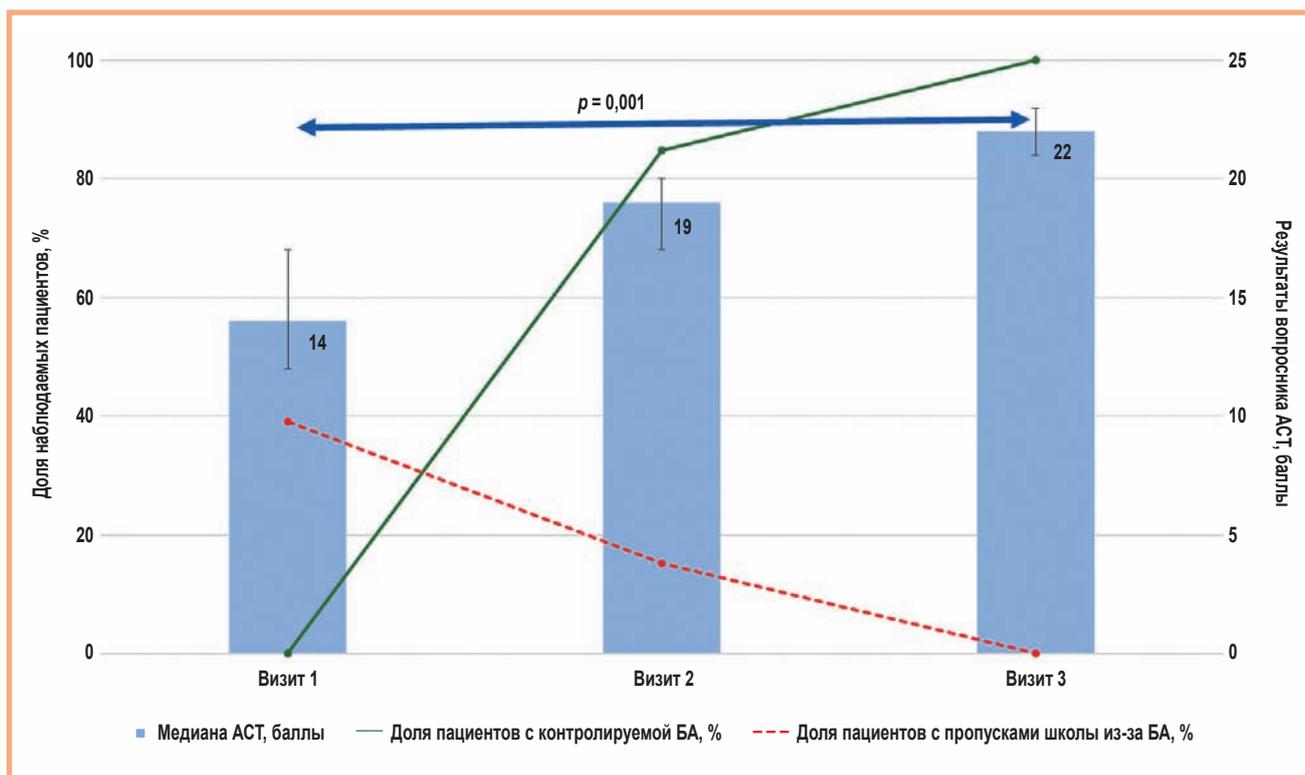


Рис. 2. Динамика доли пациентов, контролирующих течение бронхиальной астмы, результатов АСТ и числа случаев пропуска школы из-за проявлений бронхиальной астмы по визитам; %

Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой.

Figure 2. Changes in the proportion of patients with controlled asthma, Asthma Control Test results and the number of days of school absence due to manifestations of asthma by visit; %

и результаты вопросника АСТ в исследовании совпадали в подавляющем большинстве случаев, коэффициент корреляции – прямой, высокий ( $r = 0,96$ ).

Средняя частота обострений БА за 4 нед. до включения в наблюдение, а также на протяжении 8 нед. применения циклесонида представлена на рис. 3. Несмотря на невысокую частоту очерченных обострений (14 событий на группу до начала лечения, 0,33 обострения на 1 пациента), отмечена значимая положительная динамика по этому показателю при переводе на циклесонид: снижение до 5 событий к Визиту 2 (0,11 на 1 пациента) и отсутствию обострений к Визиту 3 ( $p = 0,0001$ ). Среднее число дней, когда пациентам требовалась экстренная терапия, также статистически значимо снизилось в ходе исследования от  $12,7 \pm 3,4$  дня за 4 нед. до Визита 1 до  $5,3 \pm 1,5$  дня за 4 нед. – к Визиту 3 ( $p = 0,023$ ).

Показатели спирометрии оценивались на стартовом визите и по окончании 8-й недели терапии и соотносились с архивными результатами за соответствующий календарный период 2022–2023 гг. В ходе коррекции терапии достигнуто статистически значимое увеличение доли пациентов, показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) у которых составил  $> 80\%$  долж. (37 и 91,3 % на Визитах 1 и 3 соответственно;  $p = 0,000001$ ).

Несмотря на неполный контроль над БА как критерий включения в исследование, на Визите 1 показатель  $ОФВ_1$  до пробы с бронхолитическим препаратом  $> 80\%$  зарегистрирован у 37 % пациентов, среди

которых у 10,9 % установлено отсутствие значимого прироста  $ОФВ_1$  после пробы с бронхолитическим препаратом ( $< 12\%$ ).

По данным архивной спирометрии у всех пациентов отражен период частичного или полного контроля над заболеванием, поэтому ожидаемо показатели были выше таковых на Визите 1. При этом на фоне 8 нед. терапии циклесонидом к Визиту 3 доля пациентов с признаками функциональной ремиссии БА ( $ОФВ_1 > 80\%$  долж., прирост  $ОФВ_1$  после пробы с 400 мкг салбутамола ( $\Delta ОФВ_1$ )  $< 12\%$  исх.) была статистически значимо выше таковой на Визите 1 ( $p = 0,0001$ ), однако для архивных данных отмеченная тенденция не достигла статистически значимых различий ( $p = 0,059$ ). Интересно, что  $Me \Delta ОФВ_1$  (%) также статистически значимо различалась на Визите 3, по архивным данным – и на Визите 1. Более детальные показатели представлены в табл. 2.

В целом продемонстрирована уверенная положительная динамика функциональных данных по результатам перевода на терапию циклесонидом в течение 8 нед., однако численность подгруппы пациентов в настоящем исследовании недостаточна для корректной статистической обработки. Отмечено, что этот эффект наблюдался в т. ч. для пациентов ( $n = 4$ ), до включения в исследование неадекватно использовавших терапию формотеролом / будесонидом в режиме по требованию.

По данным амбулаторных карт и дневников самоконтроля показано, что основными триггерами симп-

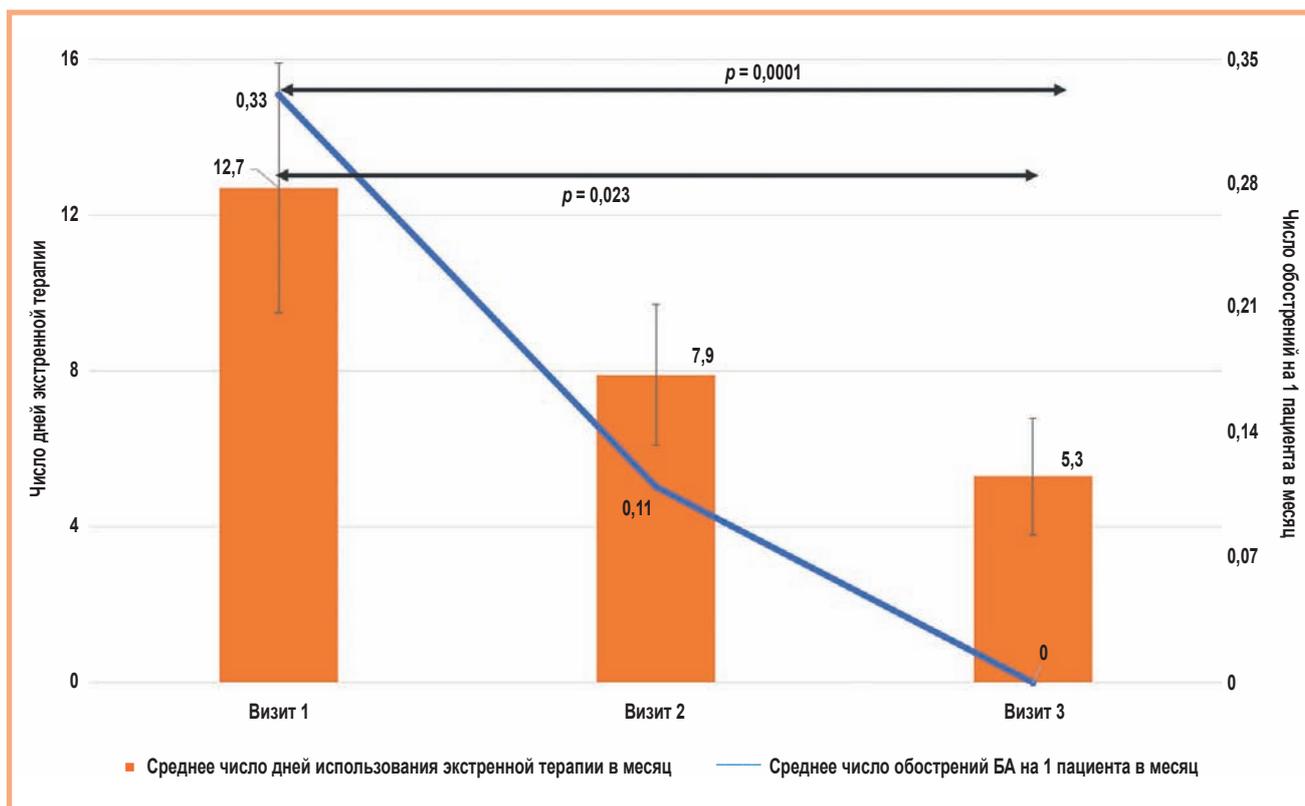


Рис. 3. Изменение средних показателей потребности в экстренной терапии и числа обострений в ходе наблюдения  
 Figure 3. Changes in the average need for rescue treatment and the number of exacerbations during follow-up

Таблица 2  
 Показатели спирометрии у пациентов по архивным данным и в ходе терапии циклесонидом  
 Table 2  
 Patient spirometry indicators according to archival data and during ciclesonide therapy

Показатель	Визит			p
	архивные данные	1	3	
<b>Доля пациентов, % ± σ</b>				
• ОФВ <sub>1</sub> до пробы с бронхолитическим препаратом > 80 % <sub>допж.</sub>	67,4 ± 8,7	37 ± 7,6	91,3 ± 5,2	p <sub>2-3</sub> < 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,001
• ΔОФВ <sub>1</sub> после пробы с бронхолитическим препаратом < 12 % <sub>исх.</sub>	60,9 ± 6,6	10,9 ± 2,4	71,7 ± 7,3	p <sub>2-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,059
Me ΔОФВ <sub>1</sub> (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	14,5 (12,6; 16,7)	18,1 (13,5; 20,2)	9,3 (7,8; 11,2)	p <sub>2-3</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,038

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ΔОФВ<sub>1</sub> – прирост ОФВ<sub>1</sub> после пробы с 400 мкг сальбутамола; Me – медиана.

томов БА и / или обострений являлись ОРИ, стресс и физические нагрузки. При этом у всех включенных в исследование пациентов выявлен атопический или смешанный фенотип БА (наследственная отягощенность по атопии, коморбидные аллергический ринит и / или атопический дерматит, положительные данные аллергологического обследования). Избыточная масса тела наблюдалась у 4 (8,7 %) подростков (индекс массы тела > 90-го перцентиля по номограмме Всемирной организации здравоохранения); ни в одном случае не продемонстрировано более тяжелого течения БА или недостаточного ответа на циклесонид ни по дан-

ным АСТ, ни по клиническим, ни по функциональным показателям.

О регулярном активном курении и / или употреблении вейпов либо альтернативных ингаляционных устройств сообщили 11 (23,9 %) подростков. Пациенты этой подгруппы не различались ни по исходным значениям ОФВ<sub>1</sub>, ни по частоте или тяжести обострений, однако характерной особенностью курящих пациентов была несколько большая частота случаев ОРИ длительностью > 10 дней, независимо от локализации, при которых не потребовалось назначения системной антибактериальной терапии (отношение шансов

(95%-ный доверительный интервал) – 1,46 (1,07; 1,74) по сравнению с некурящими).

НЯ, зарегистрированные в настоящем протоколе, включали ОРИ (риниты, синуситы, фарингиты, трахеиты, бронхиты) ( $n = 39$ ), головокружение ( $n = 3$ ), перелом фаланги пальца кисти. По мнению врачей, все эти НЯ не были связаны с приемом исследуемого препарата; случаев ранее не описанных НЯ или НЯ, представляющих клинический интерес, не отмечено, так же, как и ни одного случая кандидоза или другого грибкового поражения слизистых ротоглотки, осиплости голоса или любых нарушений фонации. Дискомфорта или неприятного вкуса во время лечения циклесонидом в форме ДАИ не отмечено.

## Обсуждение

Для облегчения течения заболевания предпочтительным вариантом базисной терапии БА для пациентов старше 12 лет, согласно международным рекомендациям и Федеральным клиническим рекомендациям, является формотерол / будесонид в виде дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) в плановом режиме и по требованию, либо только по требованию [12, 13]. Благодаря такой схеме пациент уверенно распознает первые признаки обострения БА, своевременно и технически безупречно применяет ДПИ, однако в современных реалиях это может быть сопряжено с ростом финансовой нагрузки на семью пациента. При этом в реальной клинической практике встречаются подростки, недостаточно уверенно распознающие симптомы БА, создающие неадекватное усилие на вдохе и / или избегающие использования любых ингаляторов в присутствии сверстников. Вместе с недостаточным объемом противовоспалительной терапии (выбор молекулы и дозы, необоснованное назначение монтелукаста), несоблюдение пациентами назначенного врачом режима приема лекарственных средств является одной из ведущих причин неконтролируемого течения БА в подростковой популяции [4, 8, 12]. Это подтверждается полученными на Визите 1 данными о предшествовавшей включению в настоящее исследование базисной терапии у подростков с признаками недостаточного контроля над заболеванием.

Важной проблемой реальной практики остается и стероидофобная позиция родителей, иногда подкрепленная предыдущим опытом НЯ при приеме иГКС [4, 8]. Для таких пациентов важной альтернативой, повышающей приверженность базисному лечению, может быть монотерапия низкими дозами иГКС, например циклесонидом. Отсутствие случаев дисфонии и кандидоза в ходе 8-недельной базисной терапии циклесонидом согласуется с ранее опубликованными данными исследований на более крупных выборках, в т. ч. при прямом сравнении этой молекулы с эквивалентной дозой флутиказона пропionato [14].

Быстрое достижение клинического эффекта (нормализация показателей АСТ, отсутствие обострений БА и потребности в экстренных препаратах), в т. ч. наблюдаемое в ходе исследования, типично для пациентов, потерявших контроль над заболеванием

вследствие отсутствия регулярной терапии [4, 8, 12]. На основании данных предшествующего наблюдения и с учетом отсутствия базисной терапии или ее нерегулярности либо неэффективности к Визиту 1, несмотря на низкие результаты оценки по АСТ, течение БА у всех включенных в исследование пациентов уверенно может быть отнесено к легкому или среднетяжелому. Это позволило назначить им базисную терапию согласно ступеням II (низкие дозы) или III (средние дозы) монотерапии циклесонидом и обеспечить значимый клинический эффект.

У части пациентов сохранялись признаки обратимой функциональной обструкции к Визиту 3, при этом вне рамок обсуждаемого протокола продолжение терапии циклесонидом позволило на 3-м месяце лечения нормализовать показатели спирометрии.

Отсутствие обострений БА или усиления симптомов заболевания на фоне ОРИ или физической нагрузки на 2-м месяце базисной терапии циклесонидом может отражать достижение выраженного противовоспалительного эффекта, приводящее в т. ч. к восстановлению барьерной функции бронхиального эпителия [15]. Косвенным критерием такой устойчивости пациента к ежедневным нагрузкам и достаточности проводимого противовоспалительного лечения является потребность в экстренной терапии, которая, как и ожидалось, статистически значимо снижалась на фоне проводимого лечения.

Благодаря полученным данным и результатам анализа доступной медицинской литературы [11, 16, 17] сформулированы следующие клинико-anamnestические признаки пациента подросткового возраста, который с большей вероятностью ответит на базисную терапию адекватными дозами циклесонида в форме ДАИ:

- недавняя потеря контроля над БА (например, после ОРИ, на фоне увеличения эмоциональной нагрузки, при нарастании частоты контактов с причинными аллергенами);
- неиспользование средств базисной терапии к моменту обострения БА или применение монтелукаста;
- состояние на фоне ростового скачка (вероятно, изменение архитектоники легочной ткани, при котором потребовались более мелкодисперсные аэрозоли);
- недостаточная адекватность для гибкого дозирования формотерола / будесонида;
- недостаточное усилие на вдохе для оптимального извлечения препаратов из ДПИ;
- избыточная масса тела / ожирение (различные нюансы патогенеза бронхиального воспаления);
- риск или перенесенные ранее местные НЯ при приеме иГКС;
- использование вейпов и других ингаляционных устройств.

Отсутствие перечисленных клинико-anamnestических признаков не исключает возможности назначения пациенту циклесонида в качестве базисной терапии БА, при этом опубликованы данные об эффективности и безопасности монотерапии этой молекулой также у пациентов с тяжелым течением заболевания [14].

В данное наблюдение были включены в т. ч. пациенты ( $n = 10$ ), у которых не отмечено ни одного из представленных факторов благоприятного прогноза ответа на терапию, однако у всех продемонстрирована значимая динамика оценки по АСТ, числа обострений БА и потребности в препаратах экстренной помощи.

## Заключение

Повторные или затяжные обострения могут быть признаком недостаточной базисной терапии БА, при этом требуется увеличение дозы ИГКС, замена средства доставки либо смена молекулы. При применении циклесонида (Асмалиб®Эйр) в лекарственной форме ДАИ через клапанный спейсер у пациентов старше 12 лет в течение 8 нед. снижается риск обострений БА, быстро возвращается контроль над заболеванием, увеличиваются показатели функции внешнего дыхания без повышения риска НЯ, при этом появляется возможность гибкого дозирования (1 или 2 раза в день) в интервалах низких и средних доз ИГКС.

Наиболее рационально применять препарат у скрывающих заболевание подростков с нетяжелой, явно атопической БА, в ситуации недостаточной эффективности монтелукаста как средства базисной терапии или при клиническом подозрении на вовлечение мелких бронхов (реконвалесценты вирусных бронхолитов, пациенты-курильщики, в т. ч. электронных систем нагрева табака, вейпов и одноразовых электронных сигарет с солевым никотином (*high quality device* – HQD) и т. п.).

Следует ожидать повышения интереса практикующих врачей к новым исследованиям в условиях реальной клинической практики отечественного препарата циклесонид на более широких популяциях и с учетом индивидуальных фенотипических маркеров течения БА (курение, избыточная масса тела, атопический статус и т. п.).

Опираясь на полученные в реальной клинической практике данные, можно заключить, что препарат циклесонид 80 / 160 мкг в лекарственной форме ДАИ безопасен и эффективен при достижении и удержании контроля над легкой и среднетяжелой БА у подростков с исходно не полностью контролируемым течением заболевания, независимо от причины потери контроля.

## Литература

1. Lv J.J., Kong X.M., Zhao Y. et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024; 14 (4): e080612. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080612.
2. Serebrisky D., Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann. Glob. Health*. 2019; 85 (1): 6. DOI: 10.5334/aogh.2416.
3. Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В. Эпидемиология бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди людей молодого возраста Москвы. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (6): 66–74. DOI: 10.17116/profmed20212406166.
4. Lizano-Barrantes C., Garin O., Mayoral K. et al. Impact of treatment adherence and inhalation technique on asthma outcomes of pediatric patients: a longitudinal study. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1340255. DOI: 10.3389/fphar.2024.1340255.

5. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Троицкая Е.В., Будзинский Р.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в Московской области. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (2): 32–36. DOI: 10.17116/profmed20222502132.
6. Глушкова Е. Ф., Суровенко Т. Н. Всегда ли легко детям с легкой астмой? *Медицинский совет*. 2021; (1): 203–212. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.
7. Mohan A., Ludwig A., Brehm C. et al. Revisiting mild asthma: current knowledge and future needs. *Chest*. 2022; 161 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.004.
8. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд. М.: МедКом-Про; 2021.
9. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (6): 1238–1254. DOI: 10.1111/pai.13516.
10. Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (4): 243–252. DOI: 10.2165/00003088-200948040-00002.
11. Ненашева Н. М. Циклесонид (Альвеско®) – новый ингаляционный глюкокортикостероид для лечения бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2012; (2): 24–33. Доступно на: <https://umedp.ru/upload/iblock/94a/94a0e1b1ce066e02840a082514e088bd.pdf>
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf?ysclid=Iz2pqwlfIg962050051](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=Iz2pqwlfIg962050051) [Дата обращения: 20.06.24].
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf) [Accessed: June 20, 2024].
14. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 264–275. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
15. Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C. et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (4): 2301619. DOI: 10.1183/13993003.01619-2023.
16. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клиническая эффективность и безопасность циклесонида (Альвеско) в доказательной базе данных. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (2): 27–36. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2012\\_27.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2012_27.pdf)
17. Molen T., Foster J.M., Caesar M. et al. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1825–1833. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.021.

Поступила: 02.07.24  
Принята к печати: 25.07.24

## References

1. Lv J.J., Kong X.M., Zhao Y. et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024; 14 (4): e080612. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080612.
2. Serebrisky D., Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann. Glob. Health*. 2019; 85 (1): 6. DOI: 10.5334/aogh.2416.
3. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Afanasyeva M.V. [Epidemiology of bronchial asthma and other allergic diseases among young people in Moscow]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24 (6): 66–74. DOI: 10.17116/profmed20212406166 (in Russian).
4. Lizano-Barrantes C., Garin O., Mayoral K. et al. Impact of treatment adherence and inhalation technique on asthma outcomes of pediatric patients: a longitudinal study. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1340255. DOI: 10.3389/fphar.2024.1340255.
5. Bokova T.A., Kartashova D.A., Troitskaya E.V., Budzinsky R.M. [Clinical and epidemiological characteristics and quality of control of bronchial asthma in children living in the Moscow region]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (2): 32–36. DOI: 10.17116/profmed20222502132 (in Russian).

- Glushkova EF, Surovenko TN. [Is it always easy for children with mild asthma?]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 203–212. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212 (in Russian).
- Mohan A., Ludwig A., Brehm C. et al. Revisiting mild asthma: current knowledge and future needs. *Chest*. 2022; 161 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.004.
- Gepe N.A., Kolosova N.G., Kondiurina E.G. et al., eds. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy”]. 6th Edn. Moscow: MedKom-Pro; 2021 (in Russian).
- Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2021; 32 (6): 1238–1254. DOI: 10.1111/pai.13516.
- Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin. Pharmacokinet*. 2009; 48 (4): 243–252. DOI: 10.2165/00003088-200948040-00002.
- Nenasheva N.M. [Ciclesonide (Alvesco®) – new inhalational glucocorticosteroid for bronchial asthma treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2012; (2): 24–33. Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/94a/94a0c1b1ce066e-02840a082514e088bd.pdf> (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines. Bronchial asthma]. 2021. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf?ysclid=Iz2pqwlf1g962050051](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=Iz2pqwlf1g962050051) [Accessed: 20.06.2024] (in Russian).
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf) [Accessed: June 20, 2024].
- Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 264–275. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
- Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C. et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (4): 2301619. DOI: 10.1183/13993003.01619-2023.
- Astafyeva N.G., Gamova I.V. Udovichenko E.N. et al. [Clinical efficacy and safety of ciclesonide (Alvesco) in evidence database]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (2): 27–36. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2012\\_27.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2012_27.pdf) (in Russian).
- Molen T., Foster J.M., Caesar M. et al. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1825–1833. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.021.

Received: July 02, 2024

Accepted for publication: July 25, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Камаев Андрей Вячеславович** — к. м. н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; педиатр, аллерголог-иммунолог, пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

**Andrei V. Kamaev**, Candidate of Medicine, Associated Professor, Assistant Professor, General Medical Practice, Family Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; Pediatrician, Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

**Клюхина Юлия Борисовна** — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени профессора И.М.Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей»; главный внештатный специалист детский пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 708-29-36; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

**Yuliya B. Klyukhina**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M.Vorontsov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children consultative and diagnostic center”; Chief Pediatric Pulmonologist, Saint-Petersburg City Committee of Healthcare; tel.: (812) 708-29-36; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

**Трусова Ольга Валерьевна** — к. м. н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог-иммунолог, пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»; главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

**Olga V. Trusova**, Candidate of Medicine, Associated Professor; Assistant Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”; Chief Pediatric Allergist, Saint-Petersburg city Committee of Healthcare; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

### Участие авторов

**Камаев А.В.** — разработка дизайна исследования, утверждение протокола, включение и ведение пациентов в протоколе, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

**Клюхина Ю.Б.** — включение и ведение пациентов в протоколе, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

**Трусова О.В.** — включение и ведение пациентов в протоколе, написание и редактирование текста рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Authors Contribution

**Kamaev A.V.** — development of study design, approval of the protocol, patient inclusion and evaluation according to the protocol, statistical analysis, writing and editing of the text of the manuscript

**Klyukhina Yu.B.** — patient inclusion and evaluation according to the protocol, review of publications on the topic of the article, writing and editing of the text of the manuscript

**Trusova O.V.** — patient inclusion and evaluation according to the protocol, writing and editing of the text of the manuscript

All authors made significant contributions to the concept development, conduct of the study, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

# Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом

В.В.Шадрина<sup>1,2</sup> ✉, Е.К.Жекайте<sup>2,3</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>2,3</sup>, В.Д.Шерман<sup>2</sup>, Ю.А.Кондакова<sup>4</sup>, Ю.С.Пинегина<sup>5</sup>, А.А.Полойко<sup>4</sup>, Е.Г.Фурман<sup>1</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3

<sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

## Резюме

Для лечения пациентов с муковисцидозом (МВ) рекомендуется маннитол для ингаляций. Перед назначением ингаляционного маннитола (ИМ) из-за риска развития бронхоспазма необходимо провести пробу на переносимость препарата. **Целью** исследования явилась оценка переносимости 1-й дозы ИМ у детей с МВ. **Материалы и методы.** У пациентов с МВ ( $n = 81$ ; возраст – 6–18 ( $11,6 \pm 3,2$ ) лет) проведен тест на гиперреактивность к ИМ (согласно инструкции к препарату Бронхитол (маннитол, порошок для ингаляций дозированной 40 мг; *Pharmaxis Ltd*, Австралия). Больные наблюдались в специализированных центрах Новосибирской и Московской областей и Пермского края. Контролировали состояние больного, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и периферическую сатурацию кислородом (SpO<sub>2</sub>). **Результаты.** Исходные показатели ОФВ<sub>1</sub> у пациентов составляли 30–146 ( $87,8 \pm 25,7$ ) %, SpO<sub>2</sub> – 94–99 ( $97,7 \pm 1,3$ ) %. Тест прошли 73 (90,1 %) пациента. У 8 (9,9 %) больных наблюдались следующие симптомы: бронхоспазм ( $n = 6$ ), ларингоспазм ( $n = 1$ ), рвота ( $n = 1$ ). Бронхиальная обструкция купировалась ингаляциями бронхолитического препарата, дети находились под наблюдением до восстановления нормального ОФВ<sub>1</sub>. У больных, прошедших тест, показатель ОФВ<sub>1</sub> составлял 33–149 ( $85,4 \pm 24,5$ ) %, SpO<sub>2</sub> – 95–99 ( $96,7 \pm 1,7$ ) %. Проводилось также динамическое наблюдение за детьми, не прошедшими тест, при этом 1 пациент в дальнейшем прошел тест после добавления таргетной терапии. Непереносимость других муколитических препаратов отмечена у 2 детей (у 1 ребенка – раствора NaCl в различных разведениях, у 2-го пациента, страдающего бронхиальной астмой, – дорназы альфа). В ходе динамического наблюдения у 1 пациента в 12 лет установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, а в 13 лет – бронхиальная астма, что, возможно, повлияло на снижение переносимости маннитола в результате формирования гиперреактивности бронхов. Таким образом, истинные нежелательные реакции (НР) в виде бронхоспазма отмечены у 3 (3,7 %) детей из 81. **Заключение.** Тест на переносимость ИМ прошли 90,1 % пациентов, не прошли – 9,9 %. При анализе НР истинные НР в виде бронхоспазма отмечены у 3,7 % пациентов. Во время проведения теста пациентов обучали правильной технике ингаляции препарата. Для проведения теста необходимо иметь все необходимое для купирования бронхоспазма.

**Ключевые слова:** дети, ингаляционный маннитол, нежелательные явления, муковисцидоз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Фармаксис Лтд.

**Этическая экспертиза.** Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации. У всех участников старше 15 лет или их законных представителей до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Шадрина В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521

# Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina<sup>1,2</sup> ✉, Elena K. Zhekaite<sup>2,3</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>2,3</sup>, Viktoriya D. Sherman<sup>2</sup>, Yulia A. Kondakova<sup>4</sup>, Yuliya S. Pinegina<sup>5</sup>, Anastasia A. Poloyko<sup>4</sup>, Evgeny G. Furman<sup>1</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

- <sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia
- <sup>4</sup> State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “City Children’s Clinical Hospital of Emergency Medical Care”: Krasnyy prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia
- <sup>5</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

### Abstract

Mannitol for inhalation is recommended for the treatment of cystic fibrosis in children over 6 years of age and adults. Because of the risk of bronchospasm, a challenge test to assess the drug tolerability should be performed prior to prescribing inhalation mannitol. **Aim.** To evaluate the tolerability of the first dose of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis. **Methods.** The mannitol challenge test (according to the instructions for use of the Bronchitol (inhaled mannitol), Pharmaxis Ltd, Australia) was assessed in 81 children aged 6 to 18 years ( $11.6 \pm 3.2$  years). The patients were observed in the centers of the Novosibirsk region, the Moscow region, and the Perm region. The patient’s general state, forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), and SpO<sub>2</sub> were monitored. **Results.** Baseline FEV<sub>1</sub> data in patients ranged from 30 % to 146 % ( $87.8 \pm 25.7\%$ ), and SpO<sub>2</sub> was 94 – 99% ( $97.7 \pm 1.3\%$ ). 73 (90.1%) patients passed the test. In 8 (9.9%) patients, the following symptoms were observed: bronchospasm (6), laryngospasm (1), and vomiting (1). Bronchial obstruction was treated by inhalation of a bronchodilator, and the children were under observation until the restoration of FEV<sub>1</sub>. In patients who passed the test, FEV<sub>1</sub> ranged from 33 to 149 % ( $85.4 \pm 24.5\%$ ), and SpO<sub>2</sub> spanned from 95 to 99% ( $96.7 \pm 1.7\%$ ). The children who did not pass the test were monitored. One patient passed the test later when targeted therapy was added. Two children did not tolerate other mucolytic drugs (one child – NaCl solution in various dilutions, and the second patient suffering from asthma – dornase alfa). During follow-up, one patient was diagnosed with allergic bronchopulmonary aspergillosis at 12 years of age and with asthma at 13 years of age, which may have influenced the decrease in mannitol tolerability through formation of bronchial hyperreactivity. Thus, true adverse drug reaction in the form of bronchospasm occurred in three children out of 81 (3.7%). **Conclusion.** 90.1% of patients passed the inhalation mannitol challenge test, and 9.9% of patients did not pass the test. Analysis of adverse drug reactions revealed that only 3.7% of patients experienced true adverse reactions in the form of bronchospasm. During the test, patients were taught the correct technique for inhaling the drug. All the supplies to relieve bronchospasm should be readily available during the test.

**Key words:** adverse drug reactions, children, cystic fibrosis, inhaled mannitol.

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

**Funding.** This article was prepared with the financial support of Pharmaxis Ltd.

**Ethical expertise.** The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki. All participants 15-year old or their legal representatives had provided their written informed consent before enrollment into the study.

© Shadrina V.V. et al., 2024

For citation: Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A., Furman E.G., Kondratyeva E.I. Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521

Муковисцидоз (МВ) является тяжелым наследственным заболеванием, при котором в результате нарушения мукоцилиарного клиренса и формирования густого и вязкого секрета поражается преимущественно бронхолегочная система. Присоединение инфекции и накопление гнойной мокроты в дыхательных путях приводит к обтурации мелких бронхов и развитию дыхательной недостаточности [1].

МВ до настоящего времени считается летальной болезнью. По данным Национального регистра больных МВ Российской Федерации, в течение 2021 г. умерли 46 пациентов с МВ, причиной смерти 39 из них являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст умерших составил  $23,7 \pm 10,3$  года, медиана возраста смерти –  $25,8 (18,3–30,9)$  года [2].

С целью очистки дыхательных путей при МВ рекомендовано применение высокоэффективной комбинированной муколитической терапии с последующим проведением кинезитерапии. По данным национальных регистров больных МВ, в последние годы в комплексной терапии применяется ингаляционный маннитол (ИМ). В странах Европы ИМ применялся у взрослых пациентов в Австрии, Чехии, Дании, Германии, Греции, Италии, Великобритании, с 6 лет – в Словении и Турции [3]. В Великобритании 3,51 % пациентов с МВ получали маннитол в 2020 г. [4]. В Австралии в 2020 г. маннитол применялся у 6,2 %

больных, в т. ч. у 15,7 % пациентов подросткового возраста (12–17 лет) [5].

Согласно данным национальных регистров, в последние годы ИМ применяется у пациентов с МВ в Российской Федерации, причем с каждым годом потребность в данном препарате повышается, в особенности у взрослых лиц. Например, в 2018 г. ингаляции маннитола получали 1,2 % пациентов (1,5 % – дети, 0,66 % – взрослые) [6], в 2019 г. – 3,19 % (3,59 % – дети, 2,01 % – взрослые) [7], в 2020 г. – 3,9 % (3,6 % – дети и 5,3 % – взрослые) [8], в 2021 г. – 5,8 % (5 % – дети и 7,7 % – взрослые) [2].

Маннитол – природный шестиуглеродный моносахарид (сахарный спирт), который активно не транспортируется и плохо всасывается при ингаляции. При попадании маннитола в просвет дыхательных путей происходит улучшение гидратации секрета дыхательных путей, снижение вязкости мокроты и улучшение мукоцилиарного клиренса. Все механизмы действия маннитола до конца не изучены. Предполагается стимуляция высвобождения медиаторов, при помощи которых увеличивается частота биения ресничек. Независимо от точного механизма, с помощью которого это достигается, при приеме маннитола у пациентов с МВ увеличивается мукоцилиарный клиренс [9].

Ингаляции маннитола в большинстве случаев хорошо переносятся. Однако кашель, кровохарканье,

бронхоспазм, боль в горле и посткашлевая рвота отмечены как наиболее частые нежелательные реакции (НР) после применения ИМ [10].

В связи с тем, что при ингалировании маннитола возможно развитие бронхоспазма, перед назначением данного препарата и получением 1-й дозы рекомендуется провести тест на гиперреактивность к ИМ в условиях лечебного учреждения [11].

Данных о переносимости ИМ у детей в клинической практике, в особенности при проведении теста на переносимость 1-й дозы препарата, в литературе недостаточно. Врачам, которым предстоит проводить данный тест, важно знать о возможном развитии НР и быть готовыми к оказанию первой медицинской помощи при их возникновении.

Целью исследования явилась оценка переносимости ИМ у детей с МВ.

## Материалы и методы

При получении первой дозы маннитола у пациентов с МВ ( $n = 81$ ; возраст — 6–18 ( $11,6 \pm 3,2$ ) лет) проведен тест на гиперреактивность к ИМ согласно инструкции к препарату «Бронхитол» (маннитол, порошок для ингаляций дозированный, 40 мг, *Pharmaxis Ltd.*, Австралия).

Пациенты наблюдались в центрах Московской (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»), Новосибирской (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирская клиническая районная больница № 1», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи») областей и Пермского края (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Краевая детская клиническая больница»).

Перед началом исследования законные представители всех детей и дети в возрасте от 15 лет письменно подтвердили свое участие, подписав добровольное информированное согласие на проведение теста.

При проведении теста на гиперреактивность к ИМ контролировалось состояние больного, оценивались показатели спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и уровень периферической сатурации крови (SpO<sub>2</sub>)). При выполнении теста пациент обучался правильной технике ингаляции препарата.

Под контролем врачей пациенты принимали 1-ю дозу (400 мг) ИМ. В кабинетах, где проводилось исследование, было все необходимое для снятия острого бронхоспазма, включая реанимационное оборудование. Пациенты предварительно получали бронхолитические препараты за 5–15 мин до приема ИМ и в процессе наблюдения за его переносимостью

посредством измерения исходных ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub>. Все измерения ОФВ<sub>1</sub> и контроль SpO<sub>2</sub> проводились через 60 с после вдыхания дозы маннитола.

Оценка при приеме начальной дозы проводилась поэтапно:

- этап I: до приема начальной дозы проводилось измерение исходных ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub>;
- этап II: пациенты вдыхали 40 мг (1 капсула маннитола 40 мг), после чего проводился контроль SpO<sub>2</sub>;
- этап III: пациенты вдыхали 80 мг (2 капсулы 40 мг), после чего проводился контроль SpO<sub>2</sub>;
- этап IV: пациенты вдыхали 120 мг (3 капсулы 40 мг), после чего измерялся ОФВ<sub>1</sub> и проводился контроль SpO<sub>2</sub>;
- этап V: пациенты вдыхали 160 мг (4 капсулы по 40 мг), после чего измерялся ОФВ<sub>1</sub> и проводился контроль SpO<sub>2</sub>;
- этап VI: через 15 мин после приема начальной дозы измерялся ОФВ<sub>1</sub>.

Тест не считался пройденным при любом из следующих условий:

- снижение SpO<sub>2</sub>  $\geq 10\%$  <sub>исх.</sub> в любой момент во время проведения оценки;
- снижение ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 20\%$  <sub>исх.</sub> при суммарной дозе 240 мг;
- снижение ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 20\%$  <sub>исх.</sub> в конце оценки и отсутствие восстановления до  $< 20\%$  <sub>исх.</sub> в течение 15 мин;
- снижение ОФВ<sub>1</sub>  $> 50\%$  <sub>исх.</sub> в конце оценки [11].

## Результаты

Тест на переносимость ИМ при первом приеме препарата прошли 73 (90,1 %) пациента (рис. 1).

Исходные данные ОФВ<sub>1</sub> (этап I) у пациентов, у которых проводилось исследование, колебались от 30 до 146 ( $87,8 \pm 25,7$ ) %, данные SpO<sub>2</sub> — от 94 до 99 ( $97,7 \pm 1,3$ ) %.

У пациентов, которые прошли этап V теста, уровень ОФВ<sub>1</sub> составлял от 33 до 149 ( $85,4 \pm 24,5$ ) %, показатели SpO<sub>2</sub> — от 95 до 99 ( $96,7 \pm 1,7$ ) %.

У 6 (7,4 %) пациентов отмечалось развитие бронхоспазма. Кроме того, зарегистрированы другие НР — ларингоспазм у 1 (1,2 %) и рвота у 1 (1,2 %) пациента (рис. 2). У пациентов, у которых наблюдались ларингоспазм и рвота, тест также считался непройденным, т. к. был прерван.

Явления бронхиальной обструкции были легкими и быстро купировались ингаляциями бронхолитических препаратов у всех пациентов. Дети находились под наблюдением до восстановления показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>).

За детьми проводилось динамическое наблюдение (см. таблицу). В дальнейшем 1 пациент прошел тест на гиперреактивность к ИМ. Тест у данного пациента проводился повторно, когда была добавлена таргетная терапия. В настоящее время ребенок получает ИМ в составе комплексной терапии МВ.

У 2 детей отмечена непереносимость и других муколитических препаратов. Так, у 1 ребенка наблюдалась непереносимость ингаляционного гипертониче-

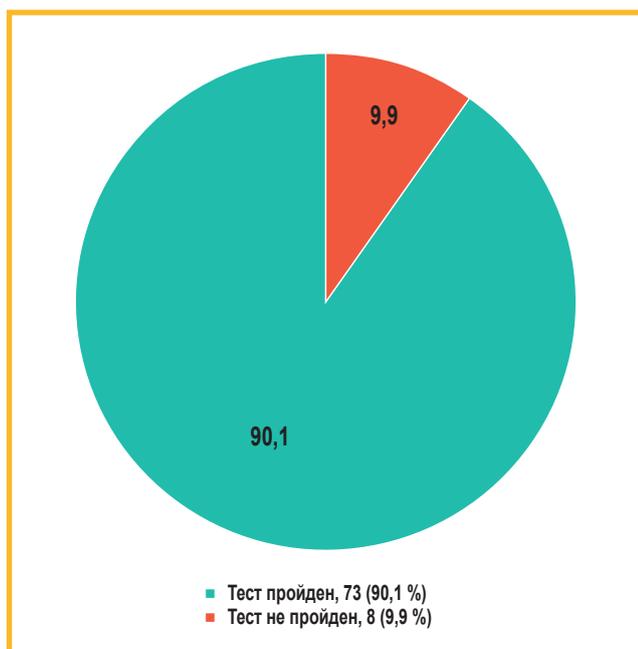


Рис. 1. Оценка теста на переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей ( $n = 81$ ) с муковисцидозом; %  
Figure 1. Evaluation of the first dose of inhaled mannitol tolerance test in children ( $n = 81$ ) with cystic fibrosis; %



Рис. 2. Нежелательные реакции при проведении теста на переносимость первой дозы ингаляционного маннитола ( $n = 8$ )  
Figure 2. Adverse drug reactions during the inhaled mannitol challenge test ( $n = 8$ )

**Таблица**  
*Катамнез пациентов, у которых были отмечены нежелательные реакции при проведении теста на гиперреактивность к ингаляционному маннитола*

**Table**  
*Follow-up of patients who had adverse reactions during the inhaled mannitol challenge test*

Пациент	Возраст, годы	НР, отмеченные при проведении теста на гиперреактивность к ИМ	Катамнез
1	8	Бронхоспазм	На фоне терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор ребенок прошел тест на гиперреактивность к ИМ. В настоящее время получает ИМ в составе комплексной терапии муковисцидоза
3	8	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
2	10	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
4	12	Бронхоспазм	В ходе динамического наблюдения установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, в дальнейшем – бронхиальная астма. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
5	7	Ларингоспазм	Ребенок не переносит ингаляции гипертонического раствора NaCl в разных разведениях. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
6	13	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
7	15	Рвота	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
8	17	Бронхоспазм	Одновременно получал дорназу альфа (Тигераза), на которую зафиксирована НР в виде бронхоспазма. Страдает бронхиальной астмой. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся

Примечание: НР – нежелательные реакции; ИМ – ингаляционный маннитол.

ского раствора в различных разведениях. У 2-го пациента, страдающего бронхиальной астмой, отмечена также непереносимость дорназы альфа (Тигераза).

В ходе динамического наблюдения у пациента 12 лет был установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, что, возможно, повлияло на снижение переносимости маннитола в результате формирования гиперреактивности бронхов; в 13 лет у него был установлен диагноз бронхиальная астма. Таким образом, истинные НР наблюдались у 3 (3,7 %) детей из 81 (см. таблицу).

## Обсуждение

НР в ходе исследования были зафиксированы у 8 пациентов. По результатам анализа причин НР показано, что 2 пациента не переносят другие ингаляционные муколитические препараты. При анализе причин бронхоспазма у 1 пациента установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, а в дальнейшем – бронхиальная астма, что, возможно, повлияло на снижение переносимости ИМ в результате формирования гиперреактивности бронхов при данных

заболеваниях. Информация о данных реакциях отражена в инструкции.

У 1 пациента на фоне таргетной терапии повторный тест на гиперреактивность к ИМ был пройден, что позволило включить ИМ в состав комплексной терапии МВ.

По данным подобного исследования, проведенного на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», из 42 проведенных тестов рвота наблюдалась у 3 (7,1 %) детей, а бронхоспазм — только у 1 ребенка [12]. По данным исследования, проведенного в пульмонологическом отделении Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, у 45 детей бронхоспазма не наблюдалось, но у 1 (2,2 %) пациентки в момент проведения теста отмечено кровохарканье (объем < 2 мл), причем раньше кровохарканье у девочки не было [12].

В других исследованиях представлены в основном НР, развившиеся у пациентов при длительном применении препарата, а не при введении 1-й дозы, чаще — у взрослых пациентов [13, 14].

При проведении многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах отмечено, что у взрослых пациентов с МВ после применения ИМ 400 мг 2 раза в сутки в течение 26 нед. показатели ОФВ<sub>1</sub> были статистически достоверно выше, чем в группе контроля. НР отмечены у 15,5 % пациентов, получавших маннитол 400 мг 2 раза в сутки, а также у 12,2 % субъектов контрольной группы. Отмеченные НР были в основном легкой или средней степени тяжести [15].

Возможно, более частое развитие бронхоспазма у детей, принимавших ИМ, обусловлено анатомическими и / или физиологическими особенностями органов дыхания в детском возрасте, или особенностями выборки. Более частое развитие кровохарканья у взрослых наблюдалось в связи с прогрессированием бронхолегочного процесса при МВ. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в отношении переносимости ИМ как у детей, так и у взрослых.

По данным российских регистров пациентов с МВ показано, что ИМ применялся значительно реже (6,8 % случаев), чем другие муколитические препараты, в основном в подростковом возрасте [2], однако с 2018 г. его применение возросло с 1,5 до 5,8 % в 2021 г. [2, 6]. В 2021 г., по данным европейского регистра, в Великобритании маннитол применялся у 5,6 % взрослых пациентов с МВ [16], по данным российского регистра — у 7,7 % [2], а по данным регистра пациентов Австралии (*Australian Cystic Fibrosis Data Registry, 2022. Annual Report: [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR\\_2022\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR_2022_Annual-Report.pdf)*), в 2020 г. наиболее востребованным оказалось применение ИМ у подростков в возрасте 12–17 лет (13,0 % случаев).

Следует отметить также, что назначение муколитических препаратов в различных регионах Российской

Федерации сильно различается. Так, при анализе данных регистра (2021) установлено следующее:

- дорназу альфа получали 87,8–97,8 % пациентов федеральных округов;
- ингаляции раствора NaCl — 52,9–87,6 % пациентов;
- маннитол для ингаляций — 1,46–10,18 % больных.

Таким образом, маннитол остается муколитическим препаратом быстрого действия и рекомендован к использованию на фоне базового муколитического препарата дорназа альфа или без такового [17]. Препарат особенно удобен для подростков, т. к. при его применении повышается их приверженность лечению за счет сокращения времени ингаляций и отсутствия необходимости использовать требующие стерилизации ингаляционные приборы, рекомендованные при МВ.

## Заключение

При первом применении ИМ при МВ необходимо проводить тест на переносимость препарата. При наличии бронхоспазма следует провести тщательный анализ на его возможные причины, это могут быть, например, сопутствующие заболевания, повышающие гиперреактивность бронхов, — бронхиальная астма или аллергический бронхолегочный аспергиллез. В редких случаях у детей может отмечаться непереносимость всех видов муколитической терапии.

Детям, у которых наблюдались НР к другим ингаляционным муколитическим препаратам, страдающим бронхиальной астмой или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, тест на гиперреактивность к ИМ рекомендовано проводить с осторожностью.

Для проведения теста необходимо иметь все необходимое оборудование для купирования бронхоспазма и других НР. Во время проведения теста есть возможность обучить пациентов правильной технике проведения ингаляций препарата.

Таким образом, необходимо повышать осведомленность врачей российских регионов о пользе применения муколитических препаратов и их выборе.

## Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
2. Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) [Дата обращения 10.06.24].
3. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Annual data report. 2020 data. Version 1.0. 2022. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20%2807Jun2022%29\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf) [Accessed: June 10, 2024].
4. Cystic fibrosis strength numbers. UK cystic fibrosis registry 2020 annual data report. Available at: [https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF\\_Annual%20Report%202020\\_V8.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF_Annual%20Report%202020_V8.pdf) [Accessed: June 10, 2024].
5. Australian cystic fibrosis data registry annual report 2020. Melbourne: Monash University; 2021. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf> [Accessed: June 10, 2024].

- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf) [Дата обращения: 10.06.24].
- Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) [Дата обращения: 10.06.24].
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf) [Дата обращения: 10.06.24].
- Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (2): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub3.
- Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (5): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхитол-Фармаксис. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0) [Дата обращения: 10.06.24].
- Симонова О.И., Горина Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляция маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63.
- Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1071–1080. DOI: 10.1183/09031936.00187510.
- Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
- Flume P.A., Amelina E., Daines C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
- Zolin A., Orenti A., Jung A. et al ECFSPR 2021 annual data report. Karup; 2023. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf) [Accessed: June 10, 2024].
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Annual data report. 2020 data. Version 1.0. 2022. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20%2807Jun2022%29\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf) [Accessed: June 10, 2024].
- Cystic fibrosis strength numbers. UK cystic fibrosis registry 2020 annual data report. Available at: [https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF\\_Annual%20Report%202020\\_V8.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF_Annual%20Report%202020_V8.pdf) [Accessed: June 10, 2024].
- Australian cystic fibrosis data registry annual report 2020. Melbourne: Monash University; 2021. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf> [Accessed: June 10, 2024].
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2018]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf) [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
- Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., S.A. Krasovskiy S.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Starinova M.A., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf) [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
- Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (2): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub3.
- Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (5): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4.
- State Register of Medicines. [Instructions for medical use of the drug Bronchitol-Pharmaxis]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0) [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
- Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V. et al. [Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety]. *Meditsinskiy sovet.* 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63 (in Russian).
- Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1071–1080. DOI: 10.1183/09031936.00187510.
- Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
- Flume P.A., Amelina E., Daines C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
- Zolin A., Orenti A., Jung A. et al ECFSPR 2021 annual data report. Karup; 2023. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf) [Accessed: June 10, 24].
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. et al. [Modern approaches in management of children with cystic fibrosis]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417 (in Russian).

Поступила: 13.06.24  
Принята к печати: 17.07.24

## References

- Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021 (in Russian).
- Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).

Received: June 13, 2024  
Accepted for publication: July 17, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

Шадрина Вера Владиславовна – к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian

Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

**Жекайте Елена Кястутисовна** — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: [Elena\\_zhekayte@mail.ru](mailto:Elena_zhekayte@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)  
**Elena K. Zhekaitė**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: [Elena\\_zhekayte@mail.ru](mailto:Elena_zhekayte@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Воронкова Анна Юрьевна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)  
**Anna Yu. Voronkova**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

**Шерман Виктория Давидовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: [tovika@yandex.ru](mailto:tovika@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)  
**Viktoriya D. Sherman**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: [tovika@yandex.ru](mailto:tovika@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

**Кондакова Юлия Александровна** — врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-06-67; e-mail: [yulakondakova@rambler.ru](mailto:yulakondakova@rambler.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

**Yulia A. Kondakova**, Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “City Children’s Clinical Hospital of Emergency Medical Care”; tel.: (383) 223-06-67; e-mail: [yulakondakova@rambler.ru](mailto:yulakondakova@rambler.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

**Пинегина Юлия Станиславовна** — к. м. н., главный детский пульмонолог Новосибирской области, заведующая детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (3832) 315-99-99; e-mail: [pineg@ngs.ru](mailto:pineg@ngs.ru)  
**Yuliya S. Pinegina**, Candidate of Medicine, Chief Pediatric Pulmonologist of the Novosibirsk region, Head of the Pediatric Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”; tel.: (3832) 315-99-99; e-mail: [pineg@ngs.ru](mailto:pineg@ngs.ru)

**Полойко Анастасия Анатольевна** — врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-06-67; e-mail: [gdkbsmp@nso.ru](mailto:gdkbsmp@nso.ru)

**Anastasia A. Poloyko**, Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “City Children’s Clinical Hospital of Emergency Medical Care”; tel.: (383) 223-06-67; e-mail: [gdkbsmp@nso.ru](mailto:gdkbsmp@nso.ru)

**Фурман Евгений Григорьевич** — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: [furman1@yandex.ru](mailto:furman1@yandex.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

**Evgeny G. Furman**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: [furman1@yandex.ru](mailto:furman1@yandex.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

## Участие авторов

**Шадрина В.В.** — обзор научных публикаций по теме статьи, проведение исследований, написание текста статьи  
**Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д.** — проведение исследований, редактирование статьи  
**Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А.** — проведение исследований  
**Фурман Е.Г.** — редактирование статьи  
**Кондратьева Е.И.** — разработка дизайна исследования, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение исследований, написание текста статьи, редактирование статьи  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Shadrina V.V.** — review of scientific publications on the topic of the article, conducting the research, writing the text of the article  
**Zhekaitė E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D.** — conducting the research, editing the article  
**Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A.** — conducting the research  
**Furman E.G.** — article editing  
**Kondratyeva E.I.** — development of the research design, review of scientific publications on the topic of the article, conducting the research, writing the text of the article, editing the article  
 All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях

В.В. Гайнитдинова , С.Н. Авдеев

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

## Резюме

Первичные лимфомы классифицируются в соответствии с общей системой классификации Всемирной организации здравоохранения. Несмотря на то, что более чем у 50 % пациентов с узловыми лимфомами отмечается поражение легких, первичные легочные лимфомы составляют < 0,5 % всех первичных новообразований легких. Кроме того, наиболее распространенная первичная лимфома легких — неходжкинская В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома) — составляет < 10 % экстранодальных лимфом. Лимфомы Ходжкина (ЛХ) лишь в редких случаях считаются первичными лимфомами легких, даже если легкие являются основным органом поражения. Более того, чаще всего при первичной легочной MALT-лимфоме по данным углубленного обследования выявляются другие экстранодальные участки (например, желудок, толстая кишка, щитовидная железа, костный мозг), которые могут быть идентифицированы как места субклинической клональной лимфоидной пролиферации. Вторичное поражение легких при лимфомах обнаруживается в 50 % случаев и встречается чаще, чем первичная легочная лимфома. Однако морфологически определить различие между первичной легочной лимфомой и вторичным поражением легких при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) сложно. **Целью** обзора явилось демонстрация данных о клинических и диагностических особенностях первичных и вторичных поражений легких при злокачественных ЛПЗ. **Заключение.** Поражения легких при ЛПЗ могут быть первичными и вторичными. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лимфомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии выявляются в 20 % случаев. В большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, иммуногистохимических и молекулярных исследований.

**Ключевые слова:** поражение легких, лимфопролиферативные заболевания, первичная лимфома легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., 2024

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Поражения легких при лимфопролиферативных заболеваниях. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 522–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-522-532

# Lung lesions in lymphoproliferative diseases

Viliya V. Gainitdinova , Sergey N. Avdeev

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

## Abstract

Primary lymphomas are classified according to the WHO general classification system. Despite the fact that more than half of patients with nodular lymphomas have lung lesions, primary pulmonary lymphomas account for less than 0.5% of all primary lung neoplasms. In addition, the most common primary lung lymphoma, non-Hodgkin's B-cell marginal zone lymphoma (MALT lymphoma), accounts for less than 10% of extranodal lymphomas. Hodgkin's lymphomas (LH) are only rarely considered primary lung lymphomas, even if the lungs are the main affected organ. Moreover, in most cases of primary pulmonary MALT lymphoma, in-depth examination reveals other extranodal sites (for example, stomach, colon, thyroid gland, bone marrow) that can be identified as sites of subclinical clonal lymphoid proliferation. Secondary lung damage in lymphomas is found in half of the cases and is more common than primary pulmonary lymphoma. However, it is difficult to morphologically determine the difference between primary pulmonary lymphoma and secondary lung damage in malignant lymphoproliferative diseases (LPDs). **The aim** was to present an overview of the clinical and diagnostic features of primary and secondary lung lesions in malignant lymphoproliferative diseases. **Conclusion.** Lung lesions in lymphoproliferative diseases can be primary and secondary. Primary lung and pleural lesions in LPDs are rare, while lymphomas that secondary lung lesions are identified in 20% of the cases during autopsy. In most patients, the diagnosis is based on the results of light microscopy, immunohistochemical and molecular assays.

**Key words:** lung damage, lymphoproliferative diseases, primary lung lymphoma.

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

**Funding.** This study was not sponsored.

© Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. Lung lesions in lymphoproliferative diseases. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 522–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-522-532

Классификация лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) за последние 20 лет претерпела значительные изменения [1–3]. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ представляют широкий и перекрывающийся спектр состояний, причиной которых могут быть как реактивные полиморфные и поликлональные процессы, так и различные формы злокачественных лимфом. Первичные поражения легких и плевры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лимфомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии выявляются в 20 % случаев. В большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярных исследований. Современная классификация ЛПЗ, протекающих с преимущественным поражением легких и плевры, представлена в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Классификация лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с преимущественным поражением легких и плевры**

**Table 1**  
**Classification of lymphoproliferative diseases that primarily affect the lungs and pleura**

Доброкачественные гиперпластические расстройства
Реактивная легочная лимфоидная гиперплазия (узловая)
Фолликулярный бронхит / бронхиолит
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония / легочная диффузная лимфоидная гиперплазия
Общая переменная иммунодефицита (гранулематозная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония)
Аутоиммунный лимфоскопический синдром
Атипичная лимфоидная гиперплазия
Болезнь Каслмана (одноцентрическая, мультицентрическая)
IgG4-ассоциированное заболевание
Злокачественные лимфомы с первичным поражением легких
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)
Фолликулярная лимфома
ДКБЛ как группа (лимфоматоидный гранулематоз, внутрисосудистая лимфома, первичная экссудативная лимфома, ДКБЛ, ассоциированная с хроническим воспалением)
Плазмочитома
Амилоидоз
Болезнь легких цепей
Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип
Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
Анапластическая крупноклеточная лимфома
Классическая ЛХ
Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
Ранние (плазматическая гиперплазия, инфекционный мононуклеоз)
Полиморфные
Мономорфные

Примечание: ДКБЛ – диффузная крупноклеточная В-лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина.

Целью настоящего обзора явилось описание первичных и вторичных поражений легких при злокачественных ЛПЗ.

## Анатомия и гистология лимфатической системы легких

Лимфатическая система легких представлена поверхностным и глубоким сплетениями. Межальвеолярные перегородки, альвеолярные протоки и альвеолы не имеют лимфатических сосудов [4]. Поверхностное сплетение находится глубоко в висцеральной плевре, междольковых перегородках. Поверхностные лимфатические сосуды впадают в бронхопульмональные (воротные) лимфатические узлы (ЛУ). Глубокие лимфатические сосуды берут начало на уровне бронхиол, следуют по ходу бронхиального дерева и легочных сосудов, достигая воротных ЛУ. Лимфатические пути соединяются на границах сегментов, долей и в плевре и создают коллатерали. В конечном итоге они впадают во внутригрудной лимфатический проток, который затем обычно впадает в левую подключичную вену [5, 6].

В норме на гистологических срезах легкого лимфатические сосуды обычно не видны, но они заметны при некоторых заболеваниях, которые проявляются специфическим поражением лимфатических сосудов, таких как кардиогенный отек и лимфангитический карциноматоз. В последнем случае лимфатические сосуды, инфильтрированные злокачественными клетками, видны в висцеральной плевре, междольковых перегородках и адвентиции артерий, вен и в бронхиолах.

Все лимфатические сосуды содержат клапаны и чрезвычайно тонкие плоские эндотелиальные клетки, выстилающие рудиментарную базальную мембрану. Эндотелиальные клетки экспрессируют характерные маркеры, такие как подоплатин (трансмембранный гликопротеин муцинового типа), эндотелиальный гиалуроновый рецептор-1 лимфатических сосудов (LYVE-1, гомолог CD 44), продукты гомеобоксного гена *PROX1*, рецептор-3 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-3) и фибриллин-1 и -2. Крупные лимфатические сосуды содержат гладкомышечные клетки и коллаген [7].

Небольшие подслизистые скопления лимфоидных клеток часто заметны в области бифуркации бронхов и вблизи дистальных отделов дыхательных путей и представляют собой бронхоассоциированную лимфоидную ткань (BALT) [8, 9]. Возникновению бронхоассоциированной лимфоидной ткани способствуют вирусы, заболевания соединительной ткани, табакокурение, бронхоэктазы, пневмония и т. п. Иммуноглобулины (Ig), прежде всего IgA, синтезируются и секретируются лимфоцитами непосредственно в просвет дыхательных путей.

Внутрилегочные ЛУ (ВЛЛУ) могут быть частью иммунной системы легких и появляются при антигенной стимуляции [10], на аутопсии выявляются в 18 % случаев. Несмотря на то, что многие из них связаны с крупными бронхами, ВЛЛУ также могут располагаться субплеврально. ВЛЛУ вовлекаются

в патологический процесс при хроническом лимфоцитарном лейкозе / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме. Кроме того, в ВЛЛУ могут метастазировать первичные карциномы легких или карциномы другой локализации [10, 11].

## Общие положения

Заболевания легких диагностируются на основании клинических и рентгенологических данных, в то время как окончательный диагноз лимфоидных поражений легких почти всегда основывается на гистологии. Тем не менее клиническая картина и рентгенологические признаки часто дают важные подсказки, которые облегчают дифференциальную диагностику. Например, при выявлении по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения кист в легких у пациента с синдромом Шегрена можно предположить лимфоцитарную интерстициальную пневмонию.

Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) с помощью проточной цитометрии или молекулярно-биологической диагностики может быть важным в случаях В-клеточных лимфом, особенно при выявлении альвеолярных уплотнений. Тонкоигольная аспирация / биопсия внутригрудных ЛУ под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования, трансторакальная / трансbronхиальная биопсия, дополненная дополнительными исследованиями, могут быть достаточными для диагностики злокачественных лимфом. Трансbronхиальная криобиопсия позволяет получить значительно больше образцов без артефактов раздавливания. С помощью трансbronхиальной криобиопсии можно получить периферические структуры вторичных легочных долек и доказать «лимфангитическое распространение» поражений. Кроме того, при криобиопсии возможно получить достаточный материал для ИГХ и молекулярно-биологического анализа [12, 13].

Хирургическая клиновидная биопсия необходима для точного и достоверного диагноза при первичной лимфоме Ходжкина (ЛХ), Т-клеточной лимфоме и поражении легких при рассеянном склерозе. Плевроскопия или видеоторакоскопия являются обязательными в случаях плеврального выпота, когда цитологический анализ жидкости (с использованием морфологии, проточной цитометрии и молекулярно-биологических исследований), полученной при торакоцентезе, не дает результатов.

В дополнение к гистологическому исследованию рутинно проводится иммунофенотипирование, которое является незаменимым при диагностике и классификации лимфоидных поражений легких [1, 2]. ИГХ-исследования, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и другие методы молекулярной биологии выполняются на формалин-фиксированных биоптатах, залитых парафином, тогда как для проведения проточной цитометрии необходимы свежие биологические среды (кровь, ликвор, плевральная жидкость, костный мозг и т. п.)

Экспрессия aberrантного антигена любым методом позволяет определить подвид ЛПЗ. Для под-

тверждения клоанальности процесса в 20 % случаев требуется полимеразная цепная реакция [1, 2]. Из-за тесной связи между некоторыми видами злокачественных лимфом и вирусными инфекциями (вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса человека типа 8, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, Т-лимфотрофным вирус человека типа 1) проводится специфическое тестирование этих агентов в образцах биопсии [14, 15].

## Первичные злокачественные лимфомы легких

Первичные лимфомы классифицируются в соответствии с общей системой классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 2). Несмотря на то, что более чем у 50 % пациентов с узловыми лимфомами наблюдается поражение легких, первичные легочные лимфомы составляют < 0,5 % от всех первичных новообразований легких [16, 17]. Кроме того, наиболее распространенная первичная лимфома легких — неходжкинская MALT-лимфома составляет < 10 % экстранодальных лимфом [18]. ЛХ лишь в редких случаях считаются первичными лимфомами легких, даже если легкие являются основным органом поражения [19, 20]. Более того, чаще всего при первичной легочной MALT-лимфоме при проведении углубленных исследований выявляются другие экстранодальные участки (например, желудок, толстая кишка, щитовидная железа, костный мозг), которые могут быть идентифицированы как места субклинической клоанальной лимфоидной пролиферации [1].

**Таблица 2**  
**Классификация первичных лимфоидных злокачественных новообразований легких**

**Table 2**  
**Classification of primary lymphoid malignant tumors of the lungs**

Злокачественные лимфомы с первичным поражением легких
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)
Фолликулярная лимфома
Диффузная крупноклеточная В-лимфома
Лимфоматоидный гранулематоз
Плазмоцитома
Амилоидоз
Экстранодальная НК/Т-лимфома, назальный тип
Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
Анапластическая крупноклеточная лимфома
Классическая ЛХ
Плевральные лимфомы
Первичная экссудативная лимфома
Лимфома, связанная с пиотораксом

Примечание: ЛХ – лимфома Ходжкина.

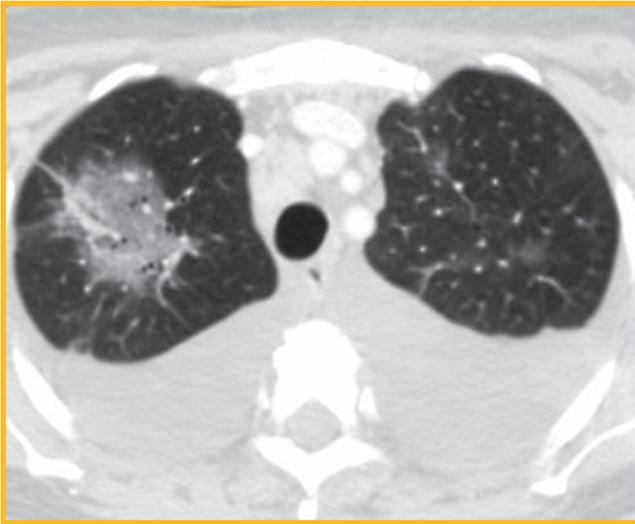


Рис. 1. Первичная MALT-лимфома легких (компьютерная томограмма): двусторонние очаги альвеолярной консолидации и плевральный выпот (из личного архива доцента кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) С.Ю.Чикиной)

Figure 1. Primary MALT lymphoma of the lungs (computed tomogram): bilateral foci of alveolar consolidation and pleural effusion (from the personal archive of S.Yu.Chikina, an associate professor of the Department of Pulmonology of the 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))

### Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)

MALT-лимфома является наиболее распространенным типом первичной легочной лимфомы, на которую приходится от 70 до 90 % всех случаев [21, 22]. MALT-лимфома обычно поражает пациентов старше 60 лет, чаще женщин. Аутоиммунные заболевания, в основном синдром Шегрена, присутствуют примерно в  $1/3$  случаев. Приблизительно у 40 % пациентов наблюдается бессимптомное течение, у остальных — такие симптомы как лихорадка, ночной пот, недомогание, кашель, одышка, реже — кровохарканье и боль в груди. У 60 % пациентов в сыворотке крови определяется парапротеинемия (пролиферация моноклональных IgM или IgG). Другими неспецифическими лабораторными признаками являются повышенный уровень лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и  $\beta_2$ -микроглобулинемия.

Результаты КТ различны, они включают альвеолярную консолидацию с воздушными бронхограммами, участки «матового стекла», узелки, кисты или утолщение межлобулярных перегородок (рис. 1) [23]. Участки кальцификации / оссификации указывают на сосуществование амилоидных отложений. Бронхоэктазы встречаются в более крупных бронхах, часто они множественные и двусторонние. В редких случаях заболевание может проявляться в виде подслизистого поражения крупных дыхательных путей или плеврального выпота. Воротная и медиастинальная лимфаденопатия не являются частой рентгенологической находкой: при патологоанатомическом исследовании поражение ЛУ обнаруживается только в 30 % случаев.

При световой микроскопии MALT-лимфомы с поражением легких можно увидеть скопления лимфо-

цитов, начиная от отдельных узелковых поражений с нечетко очерченными границами до распределения лимфангитов вдоль висцеральной плевры, межлобулярных перегородок и вокруг бронховаскулярных путей. В редких случаях может быть идентифицировано преимущественно эндобронхиальное поражение (рис. 2) [1, 2, 21].

При диагностике MALT-лимфомы легких обычно требуется биопсия — трансbronхиальная криобиопсия, биопсия под контролем КТ или ультразвукового исследования. При альвеолярной консолидации анализ БАЛЖ на проточной цитометрии позволя-

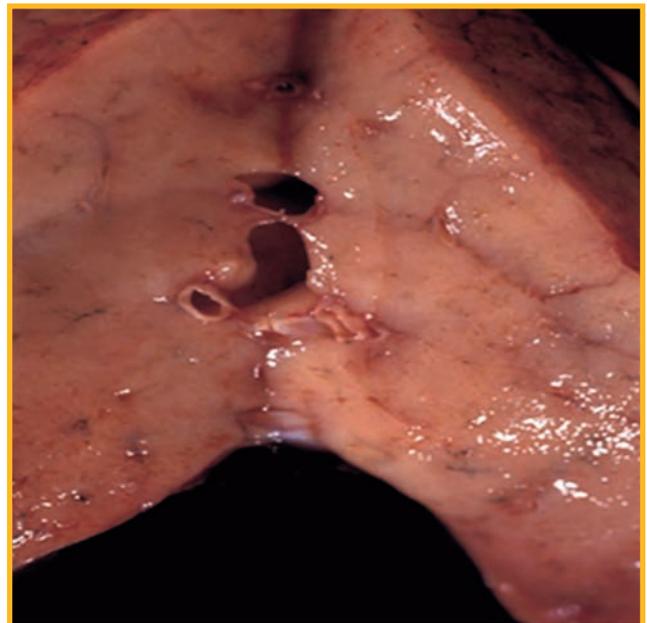


Рис. 2. Эндобронхиальное поражение при MALT-лимфоме  
Figure 2. Endobronchial lesion associated with MALT lymphoma

ет выявить В-клеточный лимфоцитоз, состоящий из атипичных клеток с монотипическим ограничением в виде легкой цепи [24]. Самым высокоинформативным методом при диагностике поражения легких при MALT-лимфоме является хирургическая биопсия легких, которая используется в крайних случаях, когда диагноз не удается подтвердить другими методами обследования.

Лечение включает хирургическую резекцию локализованных (солитарных) поражений, лучевую терапию, химио- и иммунотерапию [20]. При терапии ритуксимабом обеспечивается долгосрочная ремиссия, однако рецидивы заболевания развиваются примерно в 36 % случаев. Комбинация ритуксимаба с химиотерапией является более эффективной [25].

Наличие сливных очагов или крупных скоплений больших В-клеток указывают на трансформацию в диффузную крупноклеточную В-лимфому (ДКБЛ), что встречается в 20 % случаев и связано с менее благоприятным прогнозом. Основными прогностически неблагоприятными факторами являются возраст, стадия заболевания, объем и локализация очагов поражения в легких, тип лечения, наличие системных симптомов, аутоиммунных заболеваний, парапротеинемии. При наличии плеврального выпота или амилоида прогноз ухудшается. Повышенный уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и IV стадия, согласно классификации, являются независимыми факторами прогноза для MALT-лимфомы, несмотря на локализацию.

### Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома в целом является неизлечимым В-клеточным ЛПЗ, развивающимся вследствие трансформации В-клеток фолликулярного центра. Фолликулярная лимфома характеризуется диффузной лимфаденопатией, поражением костного мозга, спленомегалией, реже — другими экстранодальными очагами с поражением желудочно-кишечного тракта, легких, кожи и т. п. [1]. Заболевание развивается

у взрослых (средний возраст — 59 лет), чаще встречается у женщин (в соотношении 1 : 1,7). У пациентов наблюдается цитопения, общие симптомы в виде лихорадки, ночной потливости и потери массы тела встречаются редко. Первичное поражение легких встречается редко и обычно протекает бессимптомно. КТ-картина представлена участками «матового стекла», иногда феноменом «булыжной мостовой» или узелками. Дифференциальный диагноз проводится с малоинвазивной аденокарциномой или аденокарциномой *in situ*. Диагноз основывается на гистологическом исследовании. При ИГХ-исследовании практически во всех случаях выявляются поверхностные маркеры к CD20 и CD10, ядерное окрашивание на Bcl6 и моноклональный Ig, а также мембранная экспрессия белка bcl-2. В подавляющем большинстве случаев выявляется характерная транслокация t(14; 18)(q32; q21) с участием генов *IgH/bcl-2*. В большинстве случаев лечение включает химиотерапию и ритуксимаб [1].

### Диффузная крупноклеточная В-лимфома

ДКБЛ является вторым наиболее распространенным типом первичной легочной лимфомы, обычно поражает пожилых людей в возрасте 60–70 лет [1, 2, 25]. Основными морфологическими вариантами ДКБЛ являются центробластический, иммунобластический и анапластический варианты. Молекулярные подтипы — это герминативный центр, В-клетки и активированные В-клетки. Однако часто молекулярные варианты могут быть биологически гетерогенными. Центробластический вариант характеризуется клетками с овальными или круглыми везикулярными ядрами и скудной бледной цитоплазмой. Иммунобластный вариант содержит крупные лимфоидные клетки с круглыми или овальными везикулярными ядрами и одним центрально расположенным заметным ядром и скудной или умеренной базофильной цитоплазмой (рис. 3А). В некоторых случаях может наблюдаться плазмочитарная дифференцировка

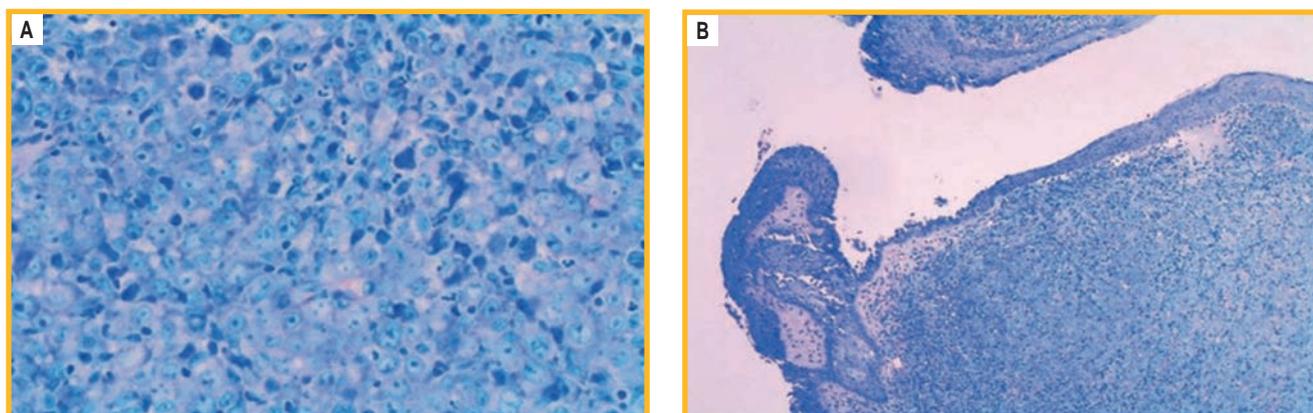


Рис. 3. Первичная диффузная крупноклеточная В-крупноклеточная лимфома легких, иммунобластный вариант: А — скопление крупных лимфоидных клеток с круглыми или овальными везикулярными ядрами и одним центрально расположенным ядром с небольшим или умеренным количеством базофилов, везикулярными ядрами с одним центрально расположенным заметным нуклеолом и скудной или умеренной базофильной цитоплазмой; В — локализация в крупных бронхах, инфильтрация опухолевыми клетками

Figure 3. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the lungs, immunoblastic variant: A, accumulation of large lymphoid cells with round or oval vesicular nuclei and one centrally located nucleus with a small or moderate number of basophils, vesicular nuclei with one centrally located prominent nucleolus and scant or moderate basophilic cytoplasm; B, localization in large bronchi, infiltration by tumor cells

с эксцентрично расположенными ядрами. Анапластический вариант характеризуется крупными плеоморфными клетками с причудливыми нерегулярными ядрами (часто многоядерными) и различным количеством цитоплазмы.

Клетки лимфомы положительны на маркеры к CD20, CD79a, PAX5, CD10 (30–50 % случаев), BCL6 (60–90 %), MUM1 (35 %), MUM1 (35–65 %), BCL2 (47–84 %) и CD5 (5–10 % случаев). Некоторые случаи ДКБЛ, особенно анапластический вариант, экспрессируют CD30. Положительное окрашивание Ki67 обычно выявляется более чем в 40 % неопластических клеток (в некоторых случаях это значение может превышать 90 %). Случаи CD10<sup>+</sup> классифицируются как герминативный подтип В-клеток герминативного центра; это также относится к случаям, когда маркер к CD10 не определяется (CD10<sup>-</sup>), но есть экспрессия BCL6<sup>+</sup> и MUM1. Перестройка BCL6(3q27) наблюдается не более чем в 30 % случаев ДКБЛ. При ДКБЛ распространенность мутации *t*(14; 18) с участием гена *BCL2* составляет до 20 % случаев, перестройка MYC – примерно 8–14 % случаев [26].

ДКБЛ проявляется как первичная лимфома легких, в виде узлового (чаще) или диффузного образования, иногда занимающего большую часть доли и сопровождающегося очагами некроза. Характер роста – паренхимальный или эндобронхиальный (см. рис. 3В), хотя он может протекать с плевральным выпотом и плевральными образованиями. Симптомы включают кашель, кровохарканье, субфебрильную лихорадку и астению. Лабораторные тесты неспецифичны, для диагностики требуется биопсия; обычно достаточно небольших образцов биоптата. В лечении используется схема R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и глюкокортикостероиды); 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составляют около 60 и 65 % соответственно. Т-клеточная иммунотерапия с химерным антигенным рецептором (CAR) недавно была признана эффективным методом лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами [27].

### Лимфоматоидный гранулематоз

Лимфоматоидный гранулематоз считается ЛПЗ, обусловленным активацией В-клеток ВЭБ, возникает у людей с явными или клинически неявными дефектами клеточного и, возможно, гуморального иммунитета [1]. Предрасполагающими к развитию лимфоматоидного гранулематоза являются синдром Вискотта–Олдрича, ВИЧ-инфекция и X-сцепленный лимфолифферативный синдром, длительная терапия метотрексатом или азатиоприном аутоиммунных заболеваний.

Заболевание обычно появляется у пациентов от 40 до 60 лет, иногда развивается у детей и пожилых. Мужчины страдают в 2–3 чаще, чем женщины. Наиболее распространенными жалобами являются одышка, кашель и боль в груди, лихорадка, недомогание и потеря массы тела. У ≤ 40 % пациентов также отмечаются

кожные узелки, язвы, сыпь, периферические невропатии или симптомы, характеризующие поражение центральной нервной системы. В процесс могут быть вовлечены надпочечники, предстательная железа, печень и почки. Поражение желудочно-кишечного тракта, селезенки, костно-мышечной системы или ЛУ встречается редко. В крови наблюдается лейкоцитоз или лейкопения и повышенный уровень сывороточных IgG или IgM, антитела к ВЭБ.

По результатам КТ легких более чем в 80 % случаев выявляются двусторонние множественные узелки в области бронхосудистого пучка. Сетчато-узловатые инфильтраты, а также солитарные инфильтраты или образования; участки «матового стекла» и мелкие легочные узелки с преимущественным перибронховаскулярным и скудным по периферии встречаются редко. Плевральный выпот наблюдается у 1/3 пациентов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) необходима для выявления поражения в легочной ткани и других местах. Сообщается о случаях выраженных эндобронхиальных проявлений. Дифференциальный диагноз лимфоматоидный гранулематоз проводится с инфекциями, первичным раком легких и / или метастазами, организующейся пневмонией, гранулематозом с полиангиитом, узловой / экстраузловой Т/НК-клеточной лимфомой и IgG4-ассоциированным заболеванием легких.

Макроскопически легкие и другие пораженные органы содержат желто-белые хорошо очерченные участки с твердой или зернистой структурой. Микроскопически лимфоматоидный гранулематоз характеризуется узелками, содержащими полиморфный лимфоидный инфильтрат с ангиоцентрическим распределением. Большинство клеток представлены Т-лимфоцитами (преимущественно CD4<sup>+</sup>-лимфоциты) с небольшим количеством гистиоцитов, плазматических клеток и иммунобластов, часто с некрозом в центре клеток. Более крупные клетки представлены В-лимфоцитами (CD20<sup>+</sup> и CD79a<sup>+</sup>), инфицированными ВЭБ. Несмотря на название заболевания, хорошо сформированные гранулемы отсутствуют. Основополагающее значение для установления диагноза имеет ИГХ-исследование.

Течение лимфоматоидного гранулематоза различается от вялотекущего до агрессивного. При клинически агрессивных формах требуется назначение химиотерапии ритуксимабом или трансплантация стволовых клеток. В более легких случаях при вялотекущем течении применяется терапия интерфероном-α<sub>2</sub> и циклоспорином, направленная на В- и Т-лимфоциты, инфицированные ВЭБ. Летальность составляет до 63 % случаев, медиана общей выживаемости – 14 мес. [28, 29].

### Плазмоцитома

Внекостномозговые (экстрамедуллярные) плазмоцитомы чаще всего поражают верхние дыхательные пути. Первичные плазмоцитомы легких встречаются крайне редко, обычно в возрасте 5–6 лет, и протекают бессимптомно. Отмечаются кашель, одышка

и кровохарканье. В отличие от множественной миеломы, у больных может отсутствовать сывороточный М-парапротеин или легкие цепи Бенс–Джонса в моче. По данным рентгенографии чаще всего выявляется солитарное образование в средней части легкого или в воротах легких, но могут возникать и периферические поражения. Опухоли достигают 2,5–8,0 см, чаще всего обнаруживаются в крупных бронхах, иногда поражаются регионарные ЛУ. Гистологически в паренхиме легкого и хрящах бронхов обнаруживаются скопления плазматических клеток, имеющих в т. ч. бинуклеарные формы. Волокнистые тяжи проходят через опухоль, а амилоиды или легкие цепи могут быть связаны с новообразованием. Могут экспрессироваться легкие цепи  $\kappa$  и  $\lambda$ , а IgG, IgA и IgD могут продуцироваться опухолью в виде М-белков. Дифференциальная диагностика проводится с лимфомой маргинальной зоны с плазмацитоидными признаками, миофибробластомой. Течение этой редкой опухоли изучено недостаточно, считается, что хирургическое лечение или лучевая терапия могут быть эффективными. В некоторых случаях плазмацитомы трансформируются в множественную миелому. Наличие или отсутствие, а также количество М-протеина могут отражать степень распространенности опухоли, а повышение или снижение его уровня может быть также связано с рецидивом или успешным лечением соответственно. Общая 5-летняя выживаемость составляет 40 % [30].

### Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип)

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип) – это преимущественно экстранодальная лимфома НК- или Т-клеточного происхождения, характеризующаяся повреждением и деструкцией сосудов, выраженным некрозом, цитотоксическим фенотипом и ассоциацией с ВЭБ. Она развивается преимущественно у мужчин-азиатов и латиноамериканцев среднего возраста, но иногда встречается и в западных странах [1, 2].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип) проявляется в виде опухолей или очагов деструкции в полости носа, верхнечелюстных пазухах, твердом нёбе, легких. Характерны легочные (кровохарканье, боль в груди) и общие (лихорадка, астения) симптомы. Первые симптомы могут быть обусловлены сопутствующими легочными инфекциями (грибковыми, вирусными) или гемофагоцитарным синдромом. При лабораторных исследованиях выявляется лимфоцитопения ( $CD4^+$ ) в периферической крови [20]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдается характерная картина в виде узелков или образований с некрозом. Опухолевые клетки обычно экспрессируют цитоплазматический  $CD3$ ,  $CD2^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD7^+CD16^+$  / ( $CD16^-$ ) и  $CD56^+$  и имеют активированный цитотоксический профиль. По определению все случаи заболевания ассоциированы с экспрессией в опухолевых клетках маркеров латентной ВЭБ [31].

### Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная представляет собой гетерогенную категорию нодулярных и экстранодулярных зрелых Т-клеточных лимфом, которые не соответствуют ни одной из Т-лимфом по классификации ВОЗ. Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная встречается преимущественно у взрослых, течение агрессивное. Пациенты жалуются на кашель, одышку, боль в груди, лихорадку и кровохарканье. Легочная инфекция (бактериальная, грибковая или даже вирусная) может быть первым проявлением лимфомы. По результатам анализа крови могут выявляться лимфопения, эозинофилия, аутоантитела (например, ANCA). Гемофагоцитарный синдром встречается редко, но является прогностически неблагоприятным осложнением [32].

Характерной КТ-картиной являются альвеолярная консолидация, крупные узелки с кавитацией и без таковой. Участки «матового стекла» и / или феномен «булыжной мостовой» и плевральный выпот как первое проявление лимфомы встречаются редко. Цитология опухолевых клеток представлена полиморфными до мономорфными клетками. Преимущественно опухолевый клон – это множество мелких / средних и / или крупных клеток с неправильными, плейоморфными, гиперхромными или везикулярно-складчатыми ядрами, выраженными ядрышками в стадии митоза. Также могут быть прозрачные клетки и клетки Рида–Штернберга. В редких случаях наблюдается преобладание мелких лимфоидных клеток с атипичным ядром неправильной формы. Неопластические клетки экспрессируют Т-клеточные маркеры ( $CD3^+$  и  $CD2^+$  с фенотипом  $CD4^+$  или  $CD8^+$ , двойная позитивная / двойная негативная  $CD4 / CD8$ ,  $CD15^+$  / редко – в виде коэкспрессии с  $CD30$ ). Экспрессия  $CD15^+$  связана с неблагоприятным прогнозом. Опухолевые клетки инфильтрируют паренхиму легких с периваскулярным / перилимфатическим распределением.

Лечение включает комбинированную химиотерапию, в т. ч. высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, что обуславливает лучшую выживаемость без прогрессирования заболевания [33].

### Анапластическая крупноклеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – редкая неходжкинская Т/НК-клеточная лимфома. По классификации ВОЗ (2017) АККЛ определяется как новообразование  $CD30^+$ Т/НК-клеток, которое далее подразделяется на 2 отдельные единицы по экспрессии белка АЛК (АЛК-позитивная ALCL и АЛК-отрицательная АККЛ). Присутствует хромосомная транслокация  $t(2p23)$  с участием гена *ALK* [1, 34].

Легкие являются обычным местом вторичного поражения системной Т-клеточной АККЛ, однако сообщается о редких случаях первичной легочной

Т- или НК-клеточной АККЛ. По данным МСКТ в легочной паренхиме определяются образования или одиночные узелки, редко — в виде эндоломимального образования (расширения) в дыхательных путях. Морфологически характеризуется большими анапластическими, плеоморфными клетками с подковообразными ядрами и обильной цитоплазмой. В большинстве случаев определяются положительные пан-Т-клеточные маркеры (CD2, CD3 или  $\beta$ F1), хотя некоторые клетки из них могут быть отрицательными для этих антигенов (нулевой клеточный фенотип) или отрицательными — для общего лейкоцитарного антигена. Опухолевые клетки экспрессируют CD30<sup>+</sup>. АЛК-положительная форма АККЛ хорошо поддается лечению, в то время как клинический исход АЛК-негативной АККЛ при традиционной химиотерапии хуже [35].

### Лимфома Ходжкина

Классическая ЛХ как заболевание с первичным поражением легких встречается редко [2, 36–38]. Заболевание чаще развивается у женщин более старшего возраста по сравнению с узловой формой ЛХ, которая, в свою очередь, развивается в возрасте 16–35 лет. Сообщается также о случаях возникновения ЛХ с первичным поражением легких у пациентов, получавших метотрексат в рамках лечения аутоиммунных заболеваний [39].

При ЛХ с первичным поражением легких по данным КТ выявляются ретикулярные изменения с единичными или множественными узелками (часто с полостью или кавитацией) и альвеолярная консолидация. Клиническая картина представлена кашлем, лихорадкой, потерей массы тела, ночной потливостью, одышкой, утомляемостью, анорексией, болью в груди и / или зудом. Для подтверждения диагноза классическая ЛХ необходимо выявление клеток Рида–Штернберга или их вариантов. Эти клетки почти во всех случаях экспрессируют CD30<sup>+</sup> и в большинстве случаев — CD15<sup>+</sup>. В-клеточная природа клеток Ходжкина–Рида–Штернберга подтверждается экспрессией специфического для В-клеток активаторного белка RAХ-5.

Дифференциальный диагноз ЛХ с первичным поражением легких проводится с воспалительными и злокачественными процессами, инфекциями, саркоидозом, низкодифференцированной карциномой, солитарной фиброзной опухолью, миофибробластомой и неходжкинскими лимфомами.

Прогноз для пациентов с ЛХ и первичным поражением легких неоднозначен. Рецидивы возникают в легких в виде полисегментарного поражения с формированием полостей (кавитацией), плевре и других органах.

У пациентов с ЛХ и поражением легких, связанным с метотрексатом, применение блеомицина может привести к усилению поражения легких, поэтому в качестве альтернативы используются схемы, состоящие из брентуксимаба, ведотина в комбинации с доксорубицином, винкристином и доксорубицином, вин-

бластином и дакарбазином [40]. Терапия антителами к PD-L1 (белок в ткани первичной и метастатической опухоли) дает положительный эффект при рецидивирующей / рефрактерной форме ЛХ.

### Плевральная лимфома

К двум основным типам плевральной лимфомы относятся первичная экссудативная лимфома (ПЭЛ) при ВИЧ-инфекции и пиоторакс-ассоциированные лимфомы (ПАЛ), связанные с ВЭБ или пиотораксом. Недавно также сообщалось о редкой форме пролиферации крупных В-клеток, обнаруженной случайно с фибрином в плевральных или других ограниченных анатомических пространствах (ДКБЛ, ассоциированная с фибрином) [1, 2].

### Первичная экссудативная лимфома

Первичная экссудативная лимфома (ПЭЛ) представляет собой своеобразную форму злокачественного ЛПЗ. Согласно классификации ВОЗ, классические ПЭЛ проявляются в виде серозных выпотов с образованием или без образований [2, 41]. Внеполостные ПЭЛ встречаются реже и составляют примерно  $\frac{1}{5}$  случаев. Эта форма лимфомы возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов, иногда после трансплантации, и пациентов пожилого возраста. Опухолевые клетки представлены в широком диапазоне, от крупных иммунобластных до анапластических форм. В большинстве случаев (как правило, у ВИЧ-инфицированных) опухолевые клетки коинфицированы ВЭБ, экспрессируют CD45<sup>+</sup> и CD30<sup>+</sup>. Может наблюдаться экспрессия маркеров терминальной дифференцировки В-лимфоцитов, таких как MUM1, CD38<sup>+</sup> и CD138<sup>+</sup>. Также может обнаруживаться аберрантная экспрессия Т-клеточных маркеров (CD2, CD3, CD4 и CD5) [42]. Варианты лечения ПЭЛ включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон; режимы химиотерапии отдельно или в сочетании с иммуномодулирующими агентами (например, леналидомид) и ингибиторами протеасом (например, бортезомиб). Прогноз неблагоприятный [43].

### Пиоторакс-ассоциированная лимфома

ПАЛ — лимфоидное новообразование, развивается в плевральной полости у больных хроническим гнойным плевритом; также может быть связано с ВЭБ [1, 2, 21, 44, 45]. В большинстве случаев ПАЛ возникает спустя десятилетия после искусственного пневмоторакса, используемого при лечении туберкулеза или туберкулезного плеврита. ПАЛ развивается приблизительно у 2 % лиц с хроническим гнойным плевритом. Пациенты, чаще мужчины в возрасте 60–80 лет, жалуются на боль в груди, спине, плече и одышку.

По данным ПЭТ выявляется интенсивное ПЭТ-позитивное плевральное (висцеральное или париетальное) образование, иногда с прорастанием в грудную стенку, легкие, перикард или диафраг-

му на фоне плеврального фиброза и кальцифика- тов [46]. Микроскопическая картина биоптата состо- ит из скопления больших атипичных лимфоидных клеток с выступающим ядром и базофильной цито- плазмой. Много клеток в стадии митоза, апоптоза и некроза. По данным ИГХ-анализа возможно диф- ференцировать ПАЛ от первичной экссудативной лимфомы. Как правило, лимфоциты экспрессиру- ют В-клеточные антигены CD20 и CD79a; маркеры плазматических клеток CD38, CD138 и в некото- рых случаях – маркеры Т-клеток, такие как CD2, CD3, CD4 или CD7. Варианты лечения включают химиотерапию (например, схема СНОР), ритукси- маб и / или радиотерапию. Комбинированная хи- мио- и радиотерапия могут вызвать полный ответ и продлить выживание, общий 5-летний коэффи- циент выживания составляет 20 %. Пациенты, де- монстрирующие полную реакцию на химиотерапию и / или радиотерапию, достигают более длительной выживаемости, при этом 5-летняя выживаемость приближается к 50 %. У некоторых пациентов эф- фективна плеврэктомия [47].

### Вторичное поражение легких при различных формах лимфом

Вторичное поражение легких при лимфомах обнару- живается в 50 % случаев и встречается чаще, чем пер- вичная легочная лимфома. Морфологически опреде- лить различие между первичной легочной лимфомой и вторичным поражением легких при ЛПЗ сложно.

Лимфомы со вторичным поражением легких мо- гут трансформироваться в более агрессивную фор- му с увеличением количества больших малодиффе- ренцированных клеток. Это редко наблюдается при хроническом лимфолейкозе и малой лимфоцитарной лимфоме. Клиническая и рентгенологическая кар- тины часто похожи на пневмонию или даже острый респираторный дистресс-синдром.

Опухолевые клетки экспрессируют ген Т-фолли- кулярного хелпера (*TFH*) и связанные с ним маркеры и (в большинстве случаев) – CD200<sup>+</sup>. Цитологиче- ская картина характеризуется наличием опухолевых клеток, представленных Т-лимфоцитами небольших и средних размеров, с бледной цитоплазмой, раз- личными клеточными мембранами и минимальной атипией. Характерен иммунодефицит, вторичный по отношению к опухолевому процессу, у боль- шинства пациентов может наблюдаться увеличение титра антител к ВЭБ. Поражение легких при этом агрессивном заболевании можно ошибочно принять за интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) или бактериальную пневмонию. Хронический лимфолей- коз (В-клеточный тип) может появиться как ИЗЛ, имитирующее неопластические формы ИЗЛ или хронического бронхолита [48]. Диагностическую значимость обладают БАЛЖ с проточной цитомет- рией и / или трансбронхиальная биопсия. Т-клеточ- ный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов может быть причиной кистозной трансформации легких [49].

### Заключение

Поражения легких при ЛПЗ могут быть первичными и вторичными. Первичные поражения легких и плев- ры при ЛПЗ встречаются редко, в то время как лим- фомы, вторично поражающие легкие, при аутопсии выявляются в 20 % случаев. Морфологически опреде- лить различие между первичной легочной лимфомой и вторичным поражением легких при ЛПЗ достаточно сложно. В большинстве случаев диагноз основывается на результатах световой микроскопии, ИГХ и моле- кулярных исследований.

### Литература / References

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> Edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. Vol. 2. Available at: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
2. Medeiros L.J. Ioachim's lymph node pathology. 5<sup>th</sup> Edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. Available at: <https://www.lww.co.uk/9781451193572/ioachims-lymph-node-pathology/>
3. ROHS. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний. 2018. Доступно на: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/?ysclid=lxt22itbh820547574> / ROHS. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases]. 2018. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/?ysclid=lxt22itbh820547574> (in Russian).
4. Okada Y., Ito M., Nagaishi C. Anatomical study of the pulmonary lymphatics. *Lymphology*. 1979; 12 (3): 118–124. Available at: <https://journals.librarypublishing.arizona.edu/lymph/article/id/4256/>
5. Le Pimpec Barthes F., Riquet M., Hartl D. et al. Cervical venous anastomoses of pulmonary lymphatic vessels. *Surg. Radiol. Anat.* 1997; 19 (1): 53–55. DOI: 10.1007/BF01627737.
6. Riquet M., Le Pimpec Barthes F., Souilamas R., Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73 (3): 892–898. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03361-6.
7. Goldblum J.R., Folpe A.L., Enzinger F.M. et al. Tumors and malformations of lymphatic vessels. In: Goldblum J.R., ed. *Enzinger and weiss's soft tissue tumors*. Amsterdam: Elsevier; 2020: 817–836. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323610964000239>
8. Bienenstock J., Johnston N. A morphologic study of rabbit bronchial lymphoid aggregates and lymphoepithelium. *Lab. Invest.* 1976; 35 (4): 343–348. Available at: <https://europepmc.org/article/med/979165>
9. Oshiro Y., Kusumoto M., Moriyama N. et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26 (4): 553–557. DOI: 10.1097/00004728-200207000-00014.
10. Shaham D., Vazquez M., Bogot N.R. et al. CT features of intrapulmonary lymph nodes confirmed by cytology. *Clin. Imaging*. 2010; 34 (3): 185–190. DOI: 10.1016/j.clinimag.2009.05.005.
11. Labarca G., Sierra-Ruiz M., Kheir F. et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (11): 1432–1439. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201902-175OC.
12. Bianchi R., Dubini A., Asioli S. et al. Transbronchial cryobiopsy: an effective tool in the diagnosis of lymphoproliferative disorders of the lung. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00260–2019. DOI: 10.1183/23120541.00260-2019.
13. Yell M., Rosado F.G. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143 (9): 1149–1153. DOI: 10.5858/arpa.2018-0188-RS.
14. Ravaglia C., Poletti V. Bronchiolitis and bronchiolar disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41 (2): 311–332. DOI: 10.1055/s-0039-3402728.

15. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum. Pathol.* 1985; 16 (7): 700–706. DOI: 10.1016/s0046-8177(85)80155-6.
16. Colby T.V., Yousem S.A. Pulmonary lymphoid neoplasms. *Semin. Diagn. Pathol.* 1985; 2 (3): 183–196. Available at: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/pulmonary-lymphoid-neoplasms>
17. Ferraro P., Trastek V.F., Adlakha H. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (4): 993–997. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01535-0.
18. Graham B.B., Mathisen D.J., Mark E.J., Takvorian R.W. Primary pulmonary lymphoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (4): 1248–1253. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.014.
19. Sanguedolce F., Zanelli M., Zizzo M. et al. Primary pulmonary B-cell lymphoma: a review and update. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (3): 415. DOI: 10.3390/cancers13030415.
20. He H., Tan F., Xue Q. et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary pulmonary lymphoma. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (2): 1106–1117. DOI: 10.21037/jtd-20-3159.
21. Bi W., Zhao S., Wu C. et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT findings and pathological basis. *J. Surg. Oncol.* 2021; 123 (5): 1336–1344. DOI: 10.1002/jso.26403.
22. Poletti V., Romagna M., Gasponi A. et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of low-grade MALT type, B-cell lymphoma in the lung. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1995; 50 (3): 191–194. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/15534646\\_Bronchoalveolar\\_lavage\\_in\\_the\\_diagnosis\\_of\\_low-grade\\_MALT\\_type\\_B-cell\\_lymphoma\\_in\\_the\\_lung](https://www.researchgate.net/publication/15534646_Bronchoalveolar_lavage_in_the_diagnosis_of_low-grade_MALT_type_B-cell_lymphoma_in_the_lung)
23. Zinzani P.L., Pellegrini C., Gandolfi L. et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung: experience with fludarabine and mitoxantrone-containing regimens. *Hematol. Oncol.* 2013; 31 (4): 183–188. DOI: 10.1002/hon.2039.
24. Pileri S.A., Tripodo C., Melle F. et al. Predictive and prognostic molecular factors in diffuse large B cell lymphomas. *Cells*. 2021; 10 (3): 675. DOI: 10.3390/cells10030675.
25. Ali A., Goy A., Dunleavy K. CAR T-cell therapy in highly-aggressive B-cell lymphoma: emerging biological and clinical insights tracking. *Blood*. 2022; 140 (13): 1461–1469. DOI: 10.1182/blood.2022016226.
26. Katzenstein A.L., Doxtader E., Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34 (12): e35–48. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181fd8781.
27. Koss M.N., Hochholzer L., Langloss J.M. et al. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology*. 1986; 18 (3): 283–288. DOI: 10.3109/00313028609059478.
28. Koss M.N., Hochholzer L., Moran C.A., Frizzera G. Pulmonary plasmacytomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 1998; 2 (1): 1–11. DOI: 10.1016/s1092-9134(98)80029-4.
29. Palladini G., Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood*. 2022; 139 (19): 2918–2939. DOI: 10.1182/blood.202008737.
30. Oluwasanjo A., Karten S., Johnson W. et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Cancer Treat. Res.* 2019; 176: 83–98. DOI: 10.1007/978-3-319-99716-2\_4.
31. Zhang X., Zhou J., Han X. et al. Update on the classification of and diagnostic approaches to mature T-cell lymphomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022; 146 (8): 947–952. DOI: 10.5858/arpa.2021-0143-RA.
32. Radin A.I. Primary pulmonary Hodgkin's disease. *Cancer*. 1990; 65 (3): 550–563. DOI: 10.1002/1097-0142(19900201)65:3%3C550::AID-CNCR2820650328%3E3.0.CO;2-W.
33. Yousem S.A., Weiss L.M., Colby T.V. Primary pulmonary Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1986; 57 (6): 1217–1224. DOI: 10.1002/1097-0142(19860315)57:6<1217::aid-cncr2820570626>3.0.co;2-n.
34. Chetty R., Slavin J.L., O'Leary J.J. et al. Primary Hodgkin's disease of the lung. *Pathology*. 1995; 27 (2): 111–114. DOI: 10.1080/00313029500169672.
35. Harada T., Iwasaki H., Muta T. et al. Outcomes of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br. J. Haematol.* 2021; 194 (1): 101–110. DOI: 10.1111/bjh.17456.
36. Sekiguchi Y., Iizuki H., Takizawa H. et al. Methotrexate-associated Hodgkin lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis successfully treated with brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (BV+AVD). *Intern. Med.* 2020; 59 (17): 2165–2171. DOI: 10.2169/internalmedicine.4417-20.
37. Hu Z., Pan Z., Chen W. et al. Primary pulmonary lymphoma: a clinicopathological study of 70 cases. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 878. DOI: 10.3390/cancers13040878.
38. Calvani J., Gerard L., Fadlallah J. et al. A comprehensive clinicopathologic and molecular study of 19 primary effusion lymphomas in HIV-infected patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46 (3): 353–362. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001813.
39. Dinmohamed A.G., Visser O., Doorduyn J.K., Lugtenburg P.J. Treatment and survival of patients with primary effusion lymphoma in the Netherlands: a population-based analysis, 2002–2015. *Hemasphere*. 2018; 2 (5): e143. DOI: 10.1097/HS9.000000000000143.
40. Nakatsuka S., Yao M., Hoshida Y. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (20): 4255–4260. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.021.
41. Petitjean B., Jardin F., Joly B. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (6): 724–732. DOI: 10.1097/00000478-200206000-00005.
42. Ito K., Kubota K., Morooka M. et al. F-18 FDG PET/CT findings in two patients with pyothorax-associated lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2010; 35 (10): 802–805. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181ef09df.
43. Ueda T., Andreas C., Itami J. et al. Pyothorax-associated lymphoma: imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (1): 76–84. DOI: 10.2214/AJR.09.2603.
44. Trisolini R., Lazzari Agli L., Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2000; 85 (10): 1097. Available at: <https://haematologica.org/article/view/1839>
45. Poletti V., Colella S., Piciocchi S. et al. Pulmonary involvement in haematological disorders and bone marrow transplant recipients. In: Wuyts W., Cottin V., Spagnolo P., Wells A.U., eds. Pulmonary manifestations of systemic diseases. *Eur. Respir. Monograph*. 2019; 333–358. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=222756>
46. Aguilera N., Gru A.A. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders: newly recognized and enigmatic types. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018; 35 (4): 236–246. DOI: 10.1053/j.sem-dp.2018.02.001.
47. Romero S., Montoro J., Guinot M. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma*. 2019; 60 (1): 142–150. DOI: 10.1080/10428194.2018.1474462.
48. Ababneh E., Saad A.M., Crane G.M. The role of EBV in haematolymphoid proliferations: emerging concepts relevant to diagnosis and treatment. *Histopathology*. 2021; 79 (4): 451–464. DOI: 10.1111/his.14379.
49. Feuillet S., Meignin V., Brière J. et al. Endobronchial Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Med. Case Rep.* 2009; 2: 11–15. DOI: 10.4137/ccrep.s2084.

Поступила: 23.01.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: January 23, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

Гайнигидинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-53-83; e-mail: ivv\_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Viliya V. Gaynitdinova**, Doctor of Medicine, 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); tel.: (499) 248-53-83; e-mail: [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, 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), главный внештатный

специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 248-53-83; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto: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, 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); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 248-53-83; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

#### Участие авторов

**Гайнитдинова В.В.** — разработка концепции статьи, написание текста  
**Авдеев С.Н.** — разработка концепции статьи, редактирование текста  
Оба автора внесли равный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Gaynitdinova V.V.** — development of the article concept, text writing  
**Avdeev S.N.** — development of the article concept, text editing  
Both authors contributed equally to the preparation and writing of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Диагностика и дифференциальная диагностика очаговых образований легких

И.Д.Лагкуева<sup>1</sup>, Н.В.Черниченко<sup>1</sup>, П.М.Котляров<sup>1</sup> ✉, Д.Г.Солдатов<sup>2</sup>, В.А.Солодкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, Россия, ул. Профсоюзная, 86

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

## Резюме

Заболевания легких занимают одно из первых мест среди причин смерти. Нередко на момент установления диагноза у пациентов со злокачественными опухолями легких отмечается терминальная стадия заболевания, что обусловлено длительным отсутствием клинических проявлений патологии и своевременной диагностики. **Целью** обзора явился анализ данных литературы, посвященной проблемам диагностики природы очаговых образований легких и достоверной оценке степени распространения опухолевого процесса, а также оценка значения динамического мониторинга лучевой диагностики в уточнении природы очаговых изменений легких и поиске методов, обладающих большей специфичностью в отношении природы процесса. **Заключение.** Лучевые методы исследования являются ведущими при скрининге, выявлении опухолевого поражения легких, однако в большинстве случаев для определения природы изменений проводится динамический мониторинг. Актуальны дальнейшие исследования по комплексной оценке данных лучевой диагностики с применением искусственного интеллекта с целью определения природы малых образований легких.

**Ключевые слова:** очаговые образования легких, дифференциальная диагностика, мультиспиральная компьютерная томография.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Лагкуева И.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Лагкуева И.Д., Черниченко Н.В., Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Солодкий В.А. Диагностика и дифференциальная диагностика очаговых образований легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-533-543

# Diagnosis and differential diagnosis of focal lung formations

Irina D. Lagkueva<sup>1</sup>, Natalia V. Chernichenko<sup>1</sup>, Petr M. Kotlyarov<sup>1</sup> ✉, Dmitry G. Soldatov<sup>2</sup>, Vladimir A. Solodkiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology): ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

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

## Abstract

Lung diseases are among the leading causes of death. Patients with malignant lung tumors often have terminal stage of the disease at the time of diagnosis because of long absence of clinical manifestations of the condition and late diagnosis. **The aim** of the work was to analyze literature devoted to the problems of identifying the nature of focal lung lesions and reliable assessment of the degree of tumor process. The authors also aimed to evaluate the importance of ongoing monitoring with radiology methods for clarification of the nature of focal changes in the lungs and for selection of methods with greater specificity regarding the nature of the process. **Conclusion.** Radiological methods are crucial in screening and detection of lung tumors, but ongoing monitoring is carried out in most cases to determine the nature of the changes. Further research on a comprehensive assessment of radiological diagnostic data using artificial intelligence (AI) in order to determine the nature of small lung lesions is relevant.

**Key words:** focal lesions of the lungs, differential diagnosis, multislice computed tomography.

**Conflict of interests.** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

© Lagkueva I.D. et al., 2024

For citation: Lagkueva I.D., Chernichenko N.V., Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Solodkiy V.A. Diagnosis and differential diagnosis of focal lung formations. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 533–543 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-533-543

Очаговое образование легких (ООЛ) — это округлое или близкое к округлой форме новообразование диаметром до 3 см, не ассоциированное с ателектазом, лимфаденопатией средостения или плевральным выпотом, с возможной кальцификацией или кавитацией [1]. При обнаружении очага в легких перед специалистом в первую очередь встает вопрос о вероятности злокачественного новообразования (ЗНО). Риск злокачественности повышается с ростом размера образования: узлы < 6 мм — ≤ 1 %, 6–8 мм — 1–2 %, 8–20 мм — 18 %, > 20 мм — > 50 % [2]. Выявление ООЛ может быть пассивным (случайная находка по результатам рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки без непосредственной цели их выявления) и активным (скрининг). С 2012 г. показатель распространенности опухолей легких в Российской Федерации постоянно увеличивался, однако в 2019 г. с началом пандемии новой коронавирусной инфекции (КВИ) статистически она несколько снизилась [3, 4]. При этом пандемия, вероятно, могла сыграть тут двоякую роль: с одной стороны, с учетом локдауна, перепрофилирования медицинских организаций для борьбы с инфекцией снизилась посещаемость пациентами клиник с профилактической и скрининговой целью. По сообщению Министерства здравоохранения Российской Федерации, за 2020–2021 гг. выявлено меньшее число случаев рака легкого (РЛ) по сравнению с ожидаемым [5]. Больные, которые «не дошли» за эти годы, должны прийти позже и, скорее всего, — с более запущенными стадиями заболеваний. С другой стороны, выполнение КТ легких при подозрении на КВИ позволило сохранить выявляемость РЛ 1–2-й стадии на доковидном уровне [6].

Целью обзора явились анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблемам диагностики природы ООЛ и достоверной оценке степени распространения опухолевого процесса, а также оценка значения динамического мониторинга лучевой диагностики в уточнении природы очаговых изменений легких и поиск методов, обладающих большей специфичностью в отношении природы процесса.

Нозология ООЛ:

- неопластическая (РЛ, метастазы, карциноид);
- доброкачественная (гамартома, артериовенозная мальформация);
- инфекционная (гранулема, округлая пневмония, абсцесс, септическая эмболия);
- неинфекционная (амилоидома, субплевральный / внутрилегочный лимфатический узел, ревматоидный узелок, гранулематоз Вегенера, фокальный фиброз, инфаркт);
- врожденная аномалия (секвестрация, бронхогенная киста, бронхиальная атрезия с мукоидным уплотнением).

При выявлении очагового образования легкого в Российской Федерации и других странах существуют следующие алгоритмы диагностики:

- рекомендации по ранней диагностике РЛ в Российской Федерации [5];
- система Lung-RADS 1.1 [6];

- рекомендации Флейшнеровского сообщества [7];
- тактика ведения очагов в легких Британского торакального общества [8].

## Методы диагностики очаговых образований легких

### Компьютерная томография

КТ является «золотым стандартом» при исследовании ООЛ. Роль КТ особенно возросла после введения в практику контрастных средств, с помощью которых повышается качество изображений и появляется возможность получения более полного спектра информации [9].

Тем не менее ключевой проблемой при дифференциальной диагностике ООЛ является вопрос о злокачественности процесса, и он все еще не до конца решен. Выявляемость небольших ООЛ ввиду широкого применения КТ увеличилась. Представленные алгоритмы ориентируются только на размер и структуру очага, при этом для ряда пациентов предлагается динамическое наблюдение. Однако при наличии онкологического процесса наблюдение и затягивание начала лечения приводят к увеличению стадии заболевания на момент окончательной диагностики, соответственно, выживаемость больных ухудшается.

Роль КТ возрастает при малых размерах и «неудобном» для бронхоскопии и трансторакальной пункции расположении образования (в области лопатки, рядом с крупными сосудами, в наддиафрагмальных отделах).

Помимо роста образования, при оценке в динамике есть ряд радиологических признаков, более характерных для злокачественного процесса. Однако установить точный диагноз, основываясь только на них, невозможно. Например, такая характеристика ООЛ, как «лучистый венец», который чаще всего проявляется у ЗНО, в 21 % случаев у них же отсутствует. Также у 50 % гамартом отсутствуют характерные для них признаки: кальцификация по типу «попкорна» и / или наличие жировых включений. Диффузная, центральная и ламинарная кальцификация, характерная для гранулематозных заболеваний, отсутствует примерно в таком же числе случаев [10].

Обызвествление и ровные контуры также не являются гарантиями доброкачественности очага. В 30 % случаев наблюдается обызвествление типичных и атипичных карциноидов легких. Также очаги с кальцинатами при условии анамнеза первичной опухоли костей у пациента должны настораживать в отношении метастатического поражения легких [11].

### Ассоциация гистологического подтипа рака легкого и визуализации при компьютерной томографии

**Атипичная аденоматозная гиперплазия** всегда проявляется в виде «матового стекла», овальной или округлой формы, чаще < 5 мм в диаметре, редко > 10 мм. Образования могут быть одиночными, но чаще — множественные и билатеральные [12].

**Аденокарцинома *in situ***. Чаще наблюдаются участки «матового стекла» 5–30 мм. Тем не менее иногда

частично-солидные и солидные очаги при гистологическом исследовании оказываются аденокарциномой *in situ*. В этом случае за солидный компонент отвечает альвеолярный коллапс, фиброз и муцинозные паттерны. Чаще, чем атипичская аденоматозная гиперплазия, аденокарцинома *in situ* образует пузырьковые паттерны [13].

**Минимально инвазивная аденокарцинома.** Выявляются «матовое стекло» или частично-солидный узел, при этом солидный компонент чаще < 5 мм [14].

**Инвазивная аденокарцинома** может проявляться как в виде «матового стекла», так и в виде солидного и частично солидного узла. Первый вариант встречается реже. В случае частично солидного образования важен размер солидной части. Солидный компонент 3–5 мм свидетельствует скорее об исключении диагноза, а при > 9 мм — практически о 100%-ной вероятности инвазивной аденокарциномы. Помимо размера солидного компонента как такового, имеет значение соотношение его с размером несолидной части. Возможно наличие точечных кальцификатов внутри опухоли и толстых редких спикул длиной 6–8 мм [15].

**Инвазивная муцинозная аденокарцинома** представлена различным спектром структур (мультифокальные одно- и двусторонние уплотнения, узлы несолидной, солидной и частично-солидной структуры с бронхогенным распространением) [16].

Четко дифференцировать инвазивную и неинвазивную аденокарциному при наличии очага «матового стекла» невозможно.

**Развитие визуальной картины аденокарцином во времени.** Существуют 3 варианта развития событий при наблюдении за аденокарциномой несолидного и частично солидного типа со временем:

- увеличение размера несолидной части;
- уменьшение размера несолидной части и появление солидной;
- стабильных размер очага, однако изменение его от несолидного до частично солидного.

Период удвоения объема для аденокарцином обычно больше ( $457 \pm 260$  дней —  $813 \pm 375$  дней при несолидных и субсолидных аденокарциномах соответственно), чем для солидных злокачественных очагов в целом (30–400 дней) [17].

**Плоскоклеточный рак.** Солидный узел пятнистой структуры, контуры четкие с неравномерной бугристостью, часто с наличием внутриопухолевой деструкции, проявляющейся в виде центрально расположенных очагов пониженной плотности (ранние проявления), либо образованием толсто- и тонкостенных воздушных полостей, имеющих бугристый, неровный внутренний контур (поздние проявления). Тонкие, частые, мелкие, короткие спикулы длиной до 5–6 мм или их отсутствие [18].

### Постпроцессинговая обработка данных компьютерной томографии, виртуальная бронхоскопия

Оценить состояние и проходимость бронхов только по аксиальной проекции, полученной в результате КТ,

невозможно, поскольку они располагаются не только в плоскости сканирования. Тем не менее наличие или отсутствие просвета бронха, его взаимоотношение с прилежащими структурами и образованиями является критически важной информацией для планирования методов инвазивной диагностики. Современные аппараты КТ обладают расширенными возможностями ретроспективной и постпроцессинговой обработки изображений. Смыслом постпроцессинговой обработки в основном является объединение множества аксиальных срезов в единый объем и построение объемных изображений в различных плоскостях [19].

Виртуальная бронхоскопия (ВБС) представляет собой программу для оценки состояния трахеобронхальной системы, при помощи ВБС может быть исследован просвет бронхов диаметром  $\leq 2$  мм. Эта возможность создается с помощью программ 3D-реконструкции и объемного рендеринга. Интересующие полости после обработки отображаются в виде объемного представления в перспективе, что дает ощущение «полета» через исследуемую область. Полученная информация важна для врача-эндоскописта перед планированием бронхоскопии для более точного наведения, оценки стеноза трахеи и бронхов, наличия в их просвете патологической ткани и оценки результатов пластических операций и перед установкой стентов. В большинстве случаев ВБС позволяет не хуже обычной инвазивной бронхоскопии оценить состояние бронхиального дерева, локализацию и степень сужения просвета. Однако помимо этого, ВБС дает возможность увидеть состояние дистальной части этого участка после стеноза. ВБС может оказаться неэффективной для выяснения причин стеноза при подслизистом характере роста и поверхностно-распространенных опухолях. По результатам исследований, проведенных в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России), чувствительность ВБС составляет 82 %, а специфичность — 100 % [20, 21].

В последние годы для увеличения точности информации и сокращения количества артефактов, получаемых в результате ВБС, стал использоваться комплексный подход с использованием мультипланарных реконструкций, методик в режимах минимальной (MinIP) и максимальной (MIP) интенсивности изображения, 3D-реконструкций.

MIP — программа, которая позволяет анализировать ООЛ, строение сосудистого русла легких. Главное преимущество MIP — возможность визуализации и объемного представления очагов в легких, минимальные размеры которых достигают 3 мм, а также их взаимосвязь с сосудистыми структурами. Применение MinIP ориентировано на визуализацию просвета бронха и имеет наибольшее значение при исследовании патологического процесса легких с вовлечением бронха. С применением MinIP-обработки стала возможной непрерывная визуализация просвета бронхов более высокого порядка, при этом полностью исключается легочный компонент. MinIP отчетливо отобра-

жает бронхи, окруженные структурами мягкой тканой плотности (в средостении и уплотненном легком).

Общим недостатком программ вычисления интенсивности является невозможность оценки изменений внутри просвета трубчатых структур, в частности, тромбов в сосудах при использовании MIP или патологических образований в бронхах – при построении MinIP. Другим недостатком является суперпозиция анатомических структур, что затрудняет интерпретацию изображения. Для устранения этого недостатка производят предварительное редактирование аксиальных срезов, исключая из преобразования те структуры, которые могут накладываться на изучаемый объект [19, 22].

*R. Polverosi et al.* сделано заключение о том, что ВБС, помимо оценки состояния трахеобронхиальной системы, обеспечивает «дорожную карту» для последующей конвенциональной бронхоскопии, позволяет врачу-эндоскописту лучше ориентироваться в области выбора места для трансbronхиальной биопсии [23].

В ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России одной из целей ВБС является «навигация» для проведения в дальнейшем оптической эндоскопии с биопсией.

## Йодные карты

Йодные карты призваны улучшить визуализацию малозаметных поражений при рутинных многофазных обследованиях. Благодаря технологии йодных карт можно получить полноцветную карту кровотока для любой фазы контрастирования. При помощи йодных карт значительно улучшается видимость артефактов, они могут быть добавлены к любому стандартному многофазному протоколу сканирования с контрастированием. Участки накопления контраста извлекаются системой и ранжируются по степени накопления, выдавая в результате цветовую карту, в т. ч. возможно автоматическое заключение системы о характере интересующей области, которое предоставляется врачу. Эти карты успешно применяются для дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований, гипо- и гиперваскуляризированных очагов, оценки терапевтического эффекта и ишемии органа [24].

## Динамическая компьютерная томография

Положительная роль оценки кровоснабжения ООЛ в дифференциальном диагнозе ЗНО и доброкачественных новообразований легких показана по данным многих исследований. Плотность исследования в нативном варианте не имеет диагностического значения, в отличие от уровня накопления контрастного вещества, что, в свою очередь, отражает развитие собственной сосудистой сети образования. Обычно в контрастной фазе плотность ЗНО повышается, тогда как плотность таких субстанций, как гной, казеоз и экссудат, не меняется [25].

Динамическая КТ выполняется в виде серии КТ-срезов через патологическое образование, которые выполняются исходно, во время введения контрастного вещества и через 1, 2, 3 и 4 мин после. Для диф-

ференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов определяется «порог усиления» – числовое значение коэффициента ослабления, превышение которого позволяет предположить наличие злокачественной опухоли. Повышение плотности более чем на 25 HU и быстрое уменьшение ее на 5–30 HU при использовании мультиспиральной компьютерной томографии типично для ЗНО. Доброкачественные очаги отличаются повышением плотности более чем на 25 HU (в ряде случаев плотность повышается более чем на 25 HU, однако затем наблюдается ее быстрое снижение более чем на 30 HU или отсутствие снижения плотности вообще) [26]. Если выбрать порог усиления в 25 HU и диапазон снижения плотности 5–30 HU, то чувствительность, специфичность и общая точность методики в отношении ЗНО составят 81–94, 90–93 и 85–92 % соответственно [27].

По данным *Н.К. Силантьевой и соавт.*, для злокачественного процесса характерна величина максимального накопления от 51 до 60 ед.Н и достижение этого пика в течение первых 2 мин. Для доброкачественных очагов характерны отсутствие накопления контрастного вещества (гамартомы); накопление по типу «ободка» (туберкулемы); пик накопления от 0 до 10 ед.Н (гамартомы, пневмосклероз); пик накопления > 61 ед.Н (воспаление). Чувствительность и точность метода составили 85 и 92 % соответственно. Тем не менее отмечено, что несмотря на то, что пик накопления > 61 ед.Н более характерен для доброкачественных очагов, этот симптом может встречаться и при ЗНО, а время достижения пика, наступающее до 2 мин после введения контрастного вещества, чаще наблюдающееся при ЗНО, может быть и при доброкачественных процессах [28].

## Компьютерно-томографическая перфузия

Одной из последних методик на основе КТ является перфузионная КТ, призванная оценить степень перфузии (кровотока) и степень ангиогенеза в ООЛ, что отражает общий уровень метаболизма для дифференциальной диагностики доброкачественных, злокачественных и воспалительных процессов.

Методика перфузионной КТ состоит из 3 этапов:

- нативная фаза;
- многократное сканирование интересующей области после болюсного введения контрастного вещества;
- постпроцессинговая обработка полученной информации; метки ROI устанавливаются на интересующее новообразование (№ 2) и аорту (№ 1).

По результатам качественного анализа строятся параметрические цветовые карты, позволяющие визуально сориентироваться в скорости крови и объеме кровотока интересующей области легкого. По результатам количественного анализа выстраиваются кривые плотность / время в зонах ROI1 и ROI2, сравнивается высота пиков в образовании и аорте и другие показатели кривых. Далее расчет параметров перфузии производится с помощью специализированных математических программ *Патлока* и *Фика*.

Признаками злокачественности, выявляемыми с помощью перфузионной КТ, являются более высокие показатели:

- объема крови;
- скорости кровотока;
- проницаемости сосудистой стенки.

Эти показатели согласуются с теорией ангиогенеза опухолей и экспрессией сосудистого фактора роста эндотелия сосудов VEGRF [29].

По итогу постпроцессинговой обработки вычисляется индекс перфузии (пульмональный поток / пульмональный поток + бронхиальный поток), который является полезным биомаркером в определении природы выявленных изменений [30–32]. По данным литературных источников по успешному использованию КТ-перфузии в диагностике субсолидных образований легких («матовое стекло») и корреляции позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) КТ и перфузионной КТ установлено, что перфузионная КТ имеет преимущество перед ПЭТ КТ [33, 34].

### Позитронно-эмиссионная томография и позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография

Методом, дополняющим данные КТ, является ПЭТ и ПЭТ КТ, основанный на избирательном накоплении тканями радиофармпрепарата (РФП), выраженном в стандартизированных единицах поглощения (SUV). Чем выше SUV, тем выше риск злокачественности, т. к. злокачественно трансформированные клетки более метаболически активны и имеют более высокий уровень экспрессии белка-транспортера глюкозы. Тем не менее специфичность ПЭТ остается неудовлетворительной. Многие доброкачественные новообразования могут быть метаболически активными. Например, воспалительные и инфекционные процессы, гранулематозные очаги могут имитировать злокачественность, если ориентироваться только на степень поглощения фтордезоксиглюкозы [35], и наоборот, по данным ПЭТ могут быть получены ложноотрицательные результаты ввиду небольших размеров, низкой степени злокачественности и гипергликемии.

Таким образом, при высокой чувствительности ПЭТ обладает невысокой специфичностью (98 и 57 % соответственно). Проблемой также является отсутствие строгих критериев количественного накопления фтордезоксиглюкозы в образованиях и тканях, особенность ее выведения и метаболизма некоторых опухолей, т. к. некоторые виды опухолей легкого могут не накапливать фтордезоксиглюкозу, например, рак почки, герминогенные опухоли, рак предстательной железы, аденокарцинома легкого *in situ*. Есть также информация по динамическому изменению SUV во времени. Так, увеличение SUV > 10 % в отсроченную фазу свидетельствует скорее о злокачественности процесса, в то время как при доброкачественных опухолях снижается индекс накопления в эту фазу. Совмещение ПЭТ и КТ (ПЭТ / КТ) позволяет повысить чувствительность и специфичность исследования.

Отмечено превосходство ПЭТ / КТ (чувствительность – 90,1 %, специфичность – 96,2 %, точность – 95 %) по сравнению с КТ (чувствительность – 72,1 %, специфичность – 90,3 %, точность – 87,3 %) в диагностике периферического РЛ [36–39]. Еще одним недостатком ПЭТ / КТ является высокая стоимость исследования.

В случае наличия у пациента анамнеза ЗНО и ООЛ возможно предполагать метастатическое поражение. Для некоторых опухолей существуют специфичные РФП, позволяющие получать более точную информацию по сравнению с наиболее часто используемой фтордезоксиглюкозой. Так, введены в практику следующие РФП:

- 18F-ПСМА, 68GaPSMA, 11C-холин – при раке предстательной железы;
- 18F-ФЭТ – при опухолях головного и спинного мозга;
- 68Ga-DOТА-TATE, 68Ga – DOTATOC, DOTANOC, 18F – фтор DOPA – при нейроэндокринных опухолях;
- 18F-флюороэстрадиол и 18F натрия флюорид – при раке молочной железы;
- 11C-метионин, тирозин, меченый фтором (18F-тирозин) – при опухолях головного мозга;
- 18FNa – при ЗНО костей;
- 124I-сG250-иммуноглобулин – при светлоклеточном раке почки.

### Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике ООЛ имеет вспомогательное значение при отсутствии четкого диагноза в результате КТ. МРТ в диагностике патологии легких находит свое место при «плюс-патологии», т. е. наличии опухолей, инфильтратов, ателектазов, слизи, выпота. Чувствительность метода при ООЛ < 4 мм составляет интервал 80–90 %, при очагах > 8 мм она достигает 100 % [40–42]. При МРТ с взвешенными по T2-изображениями (T2ВИ) ООЛ проявляются как гиперинтенсивный сигнал на фоне гипоинтенсивной ткани легкого. В T1ВИ по степени накопления очагом парамагнетика можно судить о его генезе. Аппараты МРТ 3Т являются более эффективными при выявлении и дифференциальной диагностике ООЛ. Низкопольные аппараты (0,2–0,5 Т) обладают меньшей чувствительностью. Ограничением метода МРТ является размер ООЛ. С высокой точностью визуализируются очаги > 15 мм в диаметре. Очаги от 6 до 15 мм визуализируются с меньшей точностью, а возможности визуализации очагов < 6 мм ограничены [43].

МРТ может использоваться в дифференциальной диагностике периферического РЛ с туберкулезом или возникновением рака на фоне туберкуломы (когда отсутствуют определяемые на КТ кальцинаты, но преобладают участки пониженной плотности, которые представляют собой казеозный некроз, зона патологических изменений имеет гипоинтенсивный сигнал), хондрогамартомой (которая не содержит жир и кальцинаты, кольцевидное накопление парамагнетика

в артериальную фазу с последующим однородным контрастированием образования в отсроченную фазу), паразитарной инфекцией (наличие фиброзных изменений, жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); отсутствие патологии бронхов в зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление парамагнетика в зоне патологических изменений при динамическом контрастном усилении (ДКУ) (парагонимоз, шистосоматоз, склерозирующие гемангиомы) — максимальный пик накопления в опухоли через 2 мин после введения парамагнетика [41, 44–46].

### Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением

При количественной оценке накопления парамагнетика во времени и построения кривых можно определить генез патологических образований. Так, быстрое пикообразное накопление его с последующим быстрым сбросом или плато характерно для злокачественных процессов, а более слабое накопление парамагнетика и медленное вымывание его говорит больше о доброкачественной природе (гамартомы, туберкуломы, гранулемы) [47–49]. Чувствительность, специфичность и точность МРТ-ДКУ для ООЛ составляют 76–100, 70–100 и 80–95 % соответственно [50]. Дополнительную информацию может также дать коэффициент диффузии при диффузионно-взвешенных изображениях — гиперинтенсивность исследуемой зоны интереса (при ее гипоинтенсивности в Т2ВИ, подавлении сигнала от жировой ткани), что также указывает на злокачественность изменений [51]. Диффузионно-взвешенное изображение на основе значения коэффициента диффузии  $< 1,1–1,4 \times 10 \text{ мм}^2 / \text{с}$  определяет чувствительность и специфичность метода для злокачественности процесса 70–83 и 74–97 %;  $< 1,135 – 83$  и 90 % соответственно; при показателе 1,0 и равной или большей, чем у спинного мозга грудного отдела позвоночника, интенсивности магнитно-резонансного сигнала параметры чувствительности специфичности и точности составляют 89, 61, 80 % соответственно [50].

Таким образом, при дифференциальной диагностике ООЛ перфузионная КТ и МРТ, в т. ч. с ДКУ, в некоторых случаях являются существенным дополнением к стандартной КТ с контрастированием. Эти данные могут быть основой для принятия решения о динамическом наблюдении или направлении пациента на дальнейшую инвазивную диагностику.

### Искусственный интеллект в диагностике очаговых образований легких

#### Радиомика и радиогеномика

Искусственный интеллект (ИИ) — направление информационных технологий, связанное с разработкой систем, моделирующих функции человеческого интеллекта: способность к обучению, логическим заключениям, выводам и принятию решения. Одной из его основных частей является машинное обучение [52].

Современный ИИ функционирует следующим образом: сначала он пытается выделить и обобщить закономерности, проанализировав множество снимков с РЛ. Далее выстраиваются такие модели и алгоритмы, которые позволяют делать выводы из новых данных [53]. Наиболее перспективны системы ИИ с машинным обучением. При этом сохраняется важная роль эксперта, врача лучевой диагностики, который выступает в качестве «учителя» для ИИ. Одной из ключевых задач машинного обучения является отбор признаков, определение паттернов, от которых зависит принадлежность изучаемого объекта к тому или иному классу. Эта задача объединяет врача-рентгенолога и разработчика ИИ в понятии «радиомика». Таким образом, **радиомика** — это методика, направленная на получение дополнительной информации об опухоли путем оценки множественных признаков медицинских изображений, а **радиогеномика** — технология, позволяющая сопоставить генотип опухоли и ее фенотипическую визуализацию.

В настоящее время одной из частей ИИ в медицине являются интеллектуальные автоматизированные системы диагностики (ИАСД), призванные улучшить обработку данных лучевых исследований. Обнаружены работы, по данным которых показана определенная эффективность ИАСД при скрининге РЛ. Так, *M.Liang et al.* (2016), *O.Ozdemir, R.L.Russell, A.A.Berlin* (2019), а также *S.Trajanovski, D.Mavroeidis, C.L.Swisher* (2018) была оценена информативность ИАСД и получены положительные результаты. В одном из этих исследований ИАСД рекомендовалась для второго мнения [53–55].

На сегодняшний день нет юридическо-правовых инструментов, разрешающих использование ИАСД в автономном режиме. Пока ИАСД остается «помощником» врача-диагноста для принятия решения в трудной ситуации.

Обе этих методики — и радиомика, и радиогеномика — работают с использованием компьютерных алгоритмов. Это быстро развивающиеся технологии, которые преобразуют цифровые изображения в количественные данные с целью поиска биомаркеров визуализации, последние затем будут использованы в клинической практике. Биомаркером визуализации в данном случае называется полученная определенным методом цифровой визуализации характеристика, которая служит индикатором нормальных и патологических процессов в организме, причем временные изменения также могут быть учтены и приняты во внимание. По сути, радиомика представляет собой *big data* (оценка сразу множества признаков и установление взаимосвязи между ними).

Молекулярная картина каждого образования является результатом биопсии. Биопсия является инвазивным методом с соответствующими рисками вмешательства. Материал не представляет всю гетерогенность опухоли, т. к. получен лишь из одного участка образования, в то время как общеизвестна не только изначальная гетерогенность ЗНО в пределах первичного очага, но и между первичным очагом и отдаленным метастазом, а также изменчивость злокачественно

трансформированных клеток во времени и в результате лечения. Эти недостатки биопсии вызвали попытки поиска неинвазивных или малоинвазивных технологий оценки генетического пейзажа, которые обеспечивали бы более точный диагноз, подбор терапии и прогноз.

Более 90 % онкологических пациентов обследуются в настоящее время с использованием стандартных методов лучевой диагностики и учетом простых морфологических признаков – форма, размер, контуры образования. Это не является его полной фенотипической характеристикой, при этом высока также субъективность оценки диагноста.

При использовании метода радиогеномики может быть учтена корреляция визуального фенотипа опухоли как с определенными генами, так и целыми паттернами (например, *Oncotype Dx* в случае рака молочной железы). В настоящее время проводится ряд исследований, по данным которых показана значительная корреляция молекулярных маркеров и фенотипа, визуализированного посредством КТ или МРТ, рака молочной железы, РЛ и предстательной железы. Подобные исследования основаны на гипотезе, что изменения в экспрессии генов ведут к перестройке структуры опухоли [56, 57].

Основным вопросом радиомики в диагностике ООЛ на первом этапе является дифференциальный диагноз РЛ (чаще всего аденокарциномы, расположенной периферийно) и образований другой этиологии. Радиомика предлагается также как технология оценки риска рецидива и выживаемости пациентов после полного удаления опухоли.

В отличие от несвязанных между собой шкал оценки изображений и молекулярных характеристик опухоли, радиогеномика дает возможность отслеживать связи между разными источниками информации как в пространственном, так и временном измерении. Так, радиогенетические ассоциативные карты показывают корреляцию функций радиомики, генетики и клинических данных в виде визуальных графов, позволяющих видеть сложные взаимосвязи. Эти карты призваны улучшить понимание опухолевой биологии, составляющей основу визуализационного фенотипа, и дать новые возможности неинвазивной идентификации молекулярных маркеров для планирования терапевтических опций. В этом случае также перспективно подключать опции машинного обучения для анализа всего объема данных [58].

Радиомический анализ происходит в несколько этапов:

- получение цифровой визуализационной информации (изображения; в онкологии чаще всего используется УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ / КТ);
- выделение интересующих областей (разбивка информации на сегменты), здесь важна роль врача-рентгенолога, который должен выбрать значимые признаки для принятия решения, которые могут быть выражены количественно;
- обработка полученных признаков (с использованием программного обеспечения);
- 3D-визуализация или создание модели (возможно, с учетом характеристик, полученных из других

источников, например, анатомического заключения, клинической картины и т. п.); модель, в свою очередь, может прогнозировать результат, например, выживаемость.

В случае РЛ в литературе обнаружены сообщения о возможности идентификации мутации EGFR в опухоли методом радиогеномики, в т. ч. с использованием ПЭТ / КТ [59–61].

Таким образом, согласно современной гипотезе, радиомика и радиогеномика могут стать методом виртуальной биопсии для оценки гетерогенности опухоли в пространственном и временном плане для прогнозирования ответа опухоли на терапию, выживаемости пациентов, решения других стоящих перед онкологами проблем.

Несмотря на то, что радиомика и радиогеномика еще не интегрированы в повседневную клиническую практику, их потенциал доказан. Данный подход к диагностике и лечению РЛ все еще находится на ранних стадиях развития, при этом требуется разработка и проведение дополнительных научных и практических изысканий многих проблем, связанных с диагностикой и определением природы небольших ООЛ ( $\leq 30$  мм). Необходимы дальнейшие исследования в этой быстро развивающейся области, чтобы интегрировать радиомикю и радиогеномику в процесс принятия клинических решений по данной проблеме. Эти новые перспективы могут глубоко изменить парадигму клинической практики в ближайшем будущем, при этом заметная роль отводится визуализации в лечении сложных, генетически гетерогенных заболеваний онкологического и неонкологического характера.

## Заключение

Таким образом, определение природы ООЛ малых размеров остается актуальной задачей лучевой диагностики. Несмотря на широкий спектр лучевых и нелучевых методов диагностики, в большинстве случаев для уточнения злокачественной или доброкачественной природы изменений у пациентов приходится проводить динамический мониторинг, при этом ухудшаются результаты радикального лечения РЛ. Однако работы по комплексной оценке данных методов лучевой диагностики, в т. ч. с использованием ИИ, определению природы малых ООЛ и более экономичному и эффективному лечению с меньшим количеством побочных эффектов отсутствуют.

## Литература

1. Fernandes S., Williams G., Williams E. et al. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002537. DOI: 10.1183/13993003.02537-2020.
2. Mazzone P.J., Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review. *JAMA.* 2022; 327 (3): 264–273. DOI: 10.1001/jama.2021.24287.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. Доступно на: <https://>

- oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya\_compressed.pdf*
4. Троян В.Н. Лучевая диагностика органов грудной клетки: Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Доступно на: <https://www.geotar.ru/lots/Q0124609.html>
  5. Гомболевский В.А., Николаев А.Е., Шапиев А.Н. и др. Ведение пациентов с солидными очагами в легких, выявленными при скрининге рака легкого. *Новости хирургии*. 2019; 27 (5): 553–562. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.5.553
  6. Dyer S.C., Bartholmai B.J., Koo C.W. Implications of the updated lung CT screening reporting and data system (lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (11): 6966–6977. DOI: 10.21037/jtd-2019-cptn-02.
  7. Farjah F., Monsell S.E., Smith-Bindman R. et al. Fleischner society guideline recommendations for incidentally detected pulmonary nodules and the probability of lung cancer. *J. Am. Coll. Radiol.* 2022; 19 (11): 1226–1235. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.06.018.
  8. McNulty W., Baldwin D. Management of pulmonary nodules. *BJR Open*. 2019; 1 (1): 20180051. DOI: 10.1259/bjro.20180051.
  9. Yun-Dan Xiao Y.D., Lv F.J., Li W.J. et al. Solitary pulmonary inflammatory nodule: CT features and pathological findings. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 2741–2751. DOI: 10.2147/JIR.S304431.
  10. Wu W., Hu H., Gong J. et al. Malignant-benign classification of pulmonary nodules based on random forest aided by clustering analysis. *Phys. Med. Biol.* 2019; 64 (3): 035017. DOI: 10.1088/1361-6560/aafab0.
  11. Erasmus J.J., McAdams H.P., Connolly J.E. et al. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics*. 2000; 20 (1): 59–66. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0259.
  12. Nguyen C., Larsen N.K., Dietz N. et al. Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia: diagnostic and therapeutic implications. *Cureus*. 2019; 11 (11): e6079. DOI: 10.7759/cureus.6079.
  13. Cao L., Wang Z., Gong T. et al. Discriminating between bronchiolar adenoma, adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung with CT. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020; 101 (12): 831–837. DOI: 10.1016/j.diii.2020.05.005.
  14. Mirka H., Ferda J., Krakorova G. et al. The use of CT pattern in differentiating non-invasive, minimally invasive and invasive variants of lung adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2021; 41 (9): 4479–4482. DOI: 10.21873/anticancer.15257.
  15. Cohen J.G., Reymond E., Lederlin M. et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (4): 738–744. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
  16. Wislez M., Massiani M.A., Milleron B. et al. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. *Chest*. 2003; 123 (6): 1868–1877. DOI: 10.1378/chest.123.6.1868.
  17. Hasegawa M., Sone S., Takashima S. et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br. J. Radiol.* 2000; 73 (876): 1252–1259. DOI: 10.1259/bjr.73.876.11205667.
  18. Ban X., Shen X., Hu H. et al. Predictive CT features for the diagnosis of primary pulmonary mucocoeperimoid carcinoma: comparison with squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Cancer Imaging*. 2021; 21 (1): 2. DOI: 10.1186/s40644-020-00375-2.
  19. Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мульти-спиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477.
  20. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753.
  21. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015; (1): 56–63. Доступно на: <https://radiag.bmcs-spb.ru/jour/article/view/139/140>
  22. Симонов Е.Н., Аврамов Д.В. К вопросу получения объемных изображений в рентгеновской компьютерной томографии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. Серия: Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника. 2015; 15 (4): 50–57. DOI: 10.14529/ctcr150405.
  23. Polverosi R., Vigo M., Baron S., Rossi G. [Evaluation of tracheo-bronchial lesions with spiral CT: comparison between virtual endoscopy and bronchoscopy]. *Radiol. Med.* 2001; 102 (5-6): 313–319 (in Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779976/>
  24. Fernández-Pérez G. C., Fraga Piñeiro C., Oñate Miranda M. et al. Dual-energy CT: Technical considerations and clinical applications. *Radiologia (Engl. Ed.)* 2022; 64 (5): 445–455. DOI: 10.1016/j.Rx-eng.2022.06.003.
  25. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики. *Пульмонология и аллергология*. 2008; (2): 15–22. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2008\\_15.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2008_15.pdf)
  26. Jeong Y.J., Lee K.S., Jeong S.Y. et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology*. 2005; 237 (2): 675–683. DOI: 10.1148/radiol.2372041549.
  27. Weir-McCall J.R., Joyce S., Clegg A. et al. Dynamic contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (6): 3310–3323. DOI: 10.1007/s00330-020-06661-8.
  28. Силантьева Н.К., Петросян А.П., Шавладзе З.Н. и др. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16 (5): 18–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26.
  29. Huang C., Liang J., Lei X. et al. Diagnostic performance of perfusion computed tomography for differentiating lung cancer from benign lesions: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 3485–3494. DOI: 10.12659/MSM.914206.
  30. Petralia G., Bonello L., Viotti S. et al. CT perfusion in oncology: how I do it. *Cancer Imaging*. 2010; 10 (1): 8–19. DOI: 10.1102/1470-7330.2010.0001.
  31. Sun Y., Yang M., Mao D. et al. Low-dose volume perfusion computed tomography (VPCT) for diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (6): 1208–1218. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.026.
  32. Bohlens D., Talakic E., Fritz G.A. First pass dual input volume CT-perfusion of lung lesions: The influence of the CT-value range settings on the perfusion values of benign and malignant entities. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (6): 1109–1114. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.013.
  33. Ohno Y., Fujisawa Y., Sugihara N. et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion area-detector CT: preliminary comparison of diagnostic performance for N stage assessment with FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 209 (5): W253–W262. DOI: 10.2214/AJR.17.17959.
  34. Ohno Y., Koyama H., Matsumoto K. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*. 2011; 258 (2): 599–609. DOI: 10.1148/radiol.10100245.
  35. Ergonul A.G., Akcam T.I., Özdil A. et al. Diagnostic value of 18f-FDG-PET/CT in benign lung diseases. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2018; 15 (1): 1–4. DOI: 10.5114/kitp.2018.74667.
  36. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И. и др. Применение ПЭТ/КТ с 18f-ФДГ в дифференциальной диагностике одиночных образований легких. *Исследования и практика в медицине*. 2022; 9 (3): 80–90. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6.
  37. Ruilong Z., Daohai X., Li G. et al. Diagnostic value of 18f-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2017; 38 (1): 67–75. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000605.
  38. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Hasler E. et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (11): CD009519. DOI: 10.1002/14651858.Cd009519.Pub2.
  39. Divisi D., Barone M., Bertolaccini L. et al. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 7): S779–789. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.126.
  40. Biederer J., Ohno Y., Hatabu H. et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur. J. Radiol.* 2017; 86: 353–360. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.016.

41. Kurihara Y., Matsuoka S., Yamashiro T. et al. MRI of pulmonary nodules. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014; 202 (3): W210–W216. DOI: 10.2214/AJR.13.11618.
42. Sim A.J., Kaza E., Singer L., Rosenberg S.A. A review of the role of MRI in diagnosis and treatment of early stage lung cancer. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2020; 24: 16–22. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.06.002.
43. Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология.* 2018; 28 (2): 217–223. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223.
44. Котляров П.М., Сергеев Н.И. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39.
45. Chung M.H., Lee H.G., Kwon S.S., Park S.H. MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000; 11 (6): 629–637. DOI: 10.1002/1522-2586(200006)11:6<3C629::aid-jmri9%3E3.0.co;2-r.
46. Alexopoulou E., Economopoulos N., Priftis K.N. et al. MR imaging findings of an atypical pulmonary hamartoma in a 12-year-old child. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38 (10): 1134–1137. DOI: 10.1007/s00247-008-0938-2.
47. Usuda K., Ishikawa M., Iwai S. et al. Pulmonary nodule and mass: superiority of MRI of diffusion-weighted imaging and t2-weighted Imaging to FDG-PET/CT. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (20): 5166. DOI: 10.3390/cancers13205166.
48. Liu H., Liu Y., Yu T., Ye N. Usefulness of diffusionweighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (4): 807–815. DOI: 10.1007/s00330-009-1629-6.
49. Jiang B., Liu H., Zhou D. Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis. *Clin. Imaging.* 2016; 40 (6): 1219–1225. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.017.
50. Aziz M., Krishnam M., Madhuranthakam A.J., Rajiah P. Update on MR imaging of the pulmonary vasculature. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 35 (8): 1483–1497. DOI: 10.1007/s10554-019-01603-y.
51. Мелдо А.А., Уткин Л.В. Обзор методов машинного обучения в диагностике рака легкого. *Искусственный интеллект и принятые решения.* 2018; (3): 28–38. DOI: 10.14357/20718594180313.
52. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Моисеенко В.М. и др. Реализация инновационного подхода в медицине на примере интеллектуальной системы диагностики рака легкого Doctor Aizimov. *Практическая онкология.* 2019; 20 (1): 64–71. DOI: 10.31917/2001064.
53. Liang M., Tang W., Xu D.M. et al. Low-dose CT screening for lung cancer: computer-aided detection of missed lung cancers. *Radiology.* 2016; 281 (1): 279–288. DOI: 10.1148/radiol.2016150063.
54. Ozdemir O., Russell R.L., Berlin A.A. A 3D probabilistic deep learning system for detection and diagnosis of lung cancer using low-dose CT scans. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2020; 39 (5): 1419–1429. DOI: 10.1109/TMI.2019.2947595.
55. Trajanovski S., Mavroeidis D., Swisher C.L. et al. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning. *Comput. Med. Imaging. Graph.* 2021; 90: 101883. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2021.101883.
56. Zhou M., Leung A., Echegaray S. et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications. *Radiology.* 2018; 286 (1): 307–315. DOI: 10.1148/radiol.2017161845.
57. Fischer S., Tahoun M., Klaan B. et al. A radiogenomic approach for decoding molecular mechanisms underlying tumor progression in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (9): 1293. DOI: 10.3390/cancers11091293.
58. Wang S., Shi J., Ye Z., et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1800986. DOI: 10.1183/13993003.00986-2018.
59. Zhang T., Xu Z., Liu G. et al. Simultaneous identification of EGFR, KRAS, erbb2, and tp53 mutations in patients with non-small cell lung cancer by machine learning-derived three-dimensional radiomics. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (8): 1814. DOI: 10.3390/cancers13081814.
60. Le V.H., Kha Q.H., Hung T., Le N.Q.K. Risk score generated from CT-based radiomics signatures for overall survival prediction in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (14): 3616. DOI: 10.3390/cancers13143616.
61. Abdurixiti M., Nijjati M., Shen R. et al. Current progress and quality of radiomic studies for predicting egfr mutation in patients with non-small cell lung cancer using pet/ct images: a systematic review. *Br. J. Radiol.* 2021; 94 (1122): 20201272. DOI: 10.1259/bjr.20201272.

Поступила: 28.02.24  
Принята к печати: 24.04.24

## References

- Fernandes S., Williams G., Williams E. et al. Solitary pulmonary nodule imaging approaches and the role of optical fibre-based technologies. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002537. DOI: 10.1183/13993003.202537-2020.
- Mazzone P.J., Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review. *JAMA.* 2022; 327 (3): 264–273. DOI: 10.1001/jama.2021.24287.
- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O., eds. [The state of cancer care for the population of Russia in 2022]. Moscow: MNIO imeni P.A.Gertsena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii; 2022. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya\\_compressed.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf) (in Russian).
- Troyan V.N. [Radiation diagnostics of the chest organs: National guidelines for radiodiagnosis and therapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Available at: <https://www.geotar.ru/lots/Q0124609.html> (in Russian).
- Gombolevsky V.A., Nikolaev A.E., Shapiev A.N. et al. [Management of patients with solid lesions in the lungs identified during lung cancer screening]. *Novosti khirurgii.* 2019; 27 (5): 553–562. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.5.553 (in Russian).
- Dyer S.C., Bartholmai B.J., Koo C.W. Implications of the updated lung CT screening reporting and data system (lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (11): 6966–6977. DOI: 10.21037/jtd-2019-cptn-02.
- Farjah F., Monsell S.E., Smith-Bindman R. et al. Fleischner society guideline recommendations for incidentally detected pulmonary nodules and the probability of lung cancer. *J. Am. Coll. Radiol.* 2022; 19 (11): 1226–1235. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.06.018.
- McNulty W., Baldwin D. Management of pulmonary nodules. *BJR Open.* 2019; 1 (1): 20180051. DOI: 10.1259/bjro.20180051.
- Yun-Dan Xiao Y.D., Lv F.J., Li W.J. et al. Solitary pulmonary inflammatory nodule: CT features and pathological findings. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 2741–2751. DOI: 10.2147/JIR.S304431.
- Wu W., Hu H., Gong J. et al. Malignant-benign classification of pulmonary nodules based on random forest aided by clustering analysis. *Phys. Med. Biol.* 2019; 64 (3): 035017. DOI: 10.1088/1361-6560/aafab0.
- Erasmus J.J., McAdams H.P., Connolly J.E. et al. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics.* 2000; 20 (1): 59–66. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0259.
- Nguyen C., Larsen N.K., Dietz N. et al. Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia: diagnostic and therapeutic implications. *Cureus.* 2019; 11 (11): e6079. DOI: 10.7759/cureus.6079.
- Cao L., Wang Z., Gong T. et al. Discriminating between bronchiolar adenoma, adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung with CT. *Diagn. Interv. Imaging.* 2020; 101 (12): 831–837. DOI: 10.1016/j.diii.2020.05.005.
- Mirka H., Ferda J., Krakorova G. et al. The use of CT pattern in differentiating non-invasive, minimally invasive and invasive variants of lung adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2021; 41 (9): 4479–4482. DOI: 10.21873/anticancer.15257.
- Cohen J.G., Reymond E., Lederlin M. et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (4): 738–744. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
- Wislez M., Massiani M.A., Milleron B. et al. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. *Chest.* 2003; 123 (6): 1868–1877. DOI: 10.1378/chest.123.6.1868.
- Hasegawa M., Sone S., Takashima S. et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br. J. Radiol.* 2000; 73 (876): 1252–1259. DOI: 10.1259/bjr.73.876.11205667.

18. Ban X., Shen X., Hu H. et al. Predictive CT features for the diagnosis of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: comparison with squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Cancer Imaging*. 2021; 21 (1): 2. DOI: 10.1186/s40644-020-00375-2.
19. Kotlyarov P.M. [Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477 (in Russian).
20. Kotlyarov P.M. [Virtual bronchoscopy in differential diagnosis of neoplastic, fibrous and inflammatory abnormalities]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753 (in Russian).
21. Kotlyarov P.M. [Virtual bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2015; (1): 56–63. Available at: <https://radiag.bmoc-spb.ru/jour/article/view/139/140> (in Russian).
22. Simonov E.N., Avraamov D.V. [On the issue of obtaining volumetric images in X-ray computed tomography]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Komp'yuternye tekhnologii, upravlenie, radioelektronika*. 2015; 15 (4): 50–57. DOI: 10.14529/ctcr150405 (in Russian).
23. Polverosi R., Vigo M., Baron S., Rossi G. [Evaluation of tracheo-bronchial lesions with spiral CT: comparison between virtual endoscopy and bronchoscopy]. *Radiol. Med*. 2001; 102 (5-6): 313–319 (in Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779976/>
24. Fernández-Pérez G. C., Fraga Piñeiro C., Oñate Miranda M. et al. Dual-energy CT: Technical considerations and clinical applications. *Radiologia (Engl. Ed.)* 2022; 64 (5): 445–455. DOI: 10.1016/j.Rx-eng.2022.06.003.
25. Tyurin I.E. [Single lesions in the lungs: possibilities of radiodiagnosis]. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; (2): 15–22. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2008\\_15.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2008_15.pdf) (in Russian).
26. Jeong Y.J., Lee K.S., Jeong S.Y. et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology*. 2005; 237 (2): 675–683. DOI: 10.1148/radiol.2372041549.
27. Weir-McCall J.R., Joyce S., Clegg A. et al. Dynamic contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2020; 30 (6): 3310–3323. DOI: 10.1007/s00330-020-06661-8.
28. Silantyeva N.K., Petrosyan A.P., Shavlazde Z.N. et al. [Solitary pulmonary nodules: effectiveness of dynamic CT in the differential diagnosis]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2017; 16 (5): 18–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26 (in Russian).
29. Huang C., Liang J., Lei X. et al. Diagnostic performance of perfusion computed tomography for differentiating lung cancer from benign lesions: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit*. 2019; 25: 3485–3494. DOI: 10.12659/MSM.914206.
30. Petralia G., Bonello L., Viotti S. et al. CT perfusion in oncology: how I do it. *Cancer Imaging*. 2010; 10 (1): 8–19. DOI: 10.1102/1470-7330.2010.0001.
31. Sun Y., Yang M., Mao D. et al. Low-dose volume perfusion computed tomography (VPCT) for diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (6): 1208–1218. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.026.
32. Bohlsen D., Talakic E., Fritz G.A. First pass dual input volume CT-perfusion of lung lesions: The influence of the CT-value range settings on the perfusion values of benign and malignant entities. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (6): 1109–1114. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.013.
33. Ohno Y., Fujisawa Y., Sugihara N. et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion area-detector CT: preliminary comparison of diagnostic performance for N stage assessment with FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2017; 209 (5): W253–W262. DOI: 10.2214/AJR.17.17959.
34. Ohno Y., Koyama H., Matsumoto K. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*. 2011; 258 (2): 599–609. DOI: 10.1148/radiol.10100245.
35. Ergonul A.G., Akcam T.I., Özdil A. et al. Diagnostic value of 18f-FDG-PET/CT in benign lung diseases. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol*. 2018; 15 (1): 1–4. DOI: 10.5114/kitp.2018.74667.
36. Afonin G.V., Glukhareva A.E., Smolenov E.I. et al. [The application of PET/CT with 18F-FDG in the differential diagnosis of lung solitary lesions]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2022; 9 (3): 80–90. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6 (in Russian).
37. Ruilong Z., Daohai X., Li G. et al. Diagnostic value of 18f-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med. Commun*. 2017; 38 (1): 67–75. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000605.
38. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Hasler E. et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 2014 (11): CD009519. DOI: 10.1002/14651858.Cd009519.Pub2.
39. Divisi D., Barone M., Bertolaccini L. et al. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (Suppl. 7): S779–789. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.126.
40. Biederer J., Ohno Y., Hatabu H. et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur. J. Radiol*. 2017; 86: 353–360. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.016.
41. Kurihara Y., Matsuoka S., Yamashiro T. et al. MRI of pulmonary nodules. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2014; 202 (3): W210–W216. DOI: 10.2214/AJR.13.11618.
42. Sim A.J., Kaza E., Singer L., Rosenberg S.A. A review of the role of MRI in diagnosis and treatment of early stage lung cancer. *Clin. Transl. Radiat. Oncol*. 2020; 24: 16–22. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.06.002.
43. Kotlyarov P.M., Lagkuyeva I.D., Sergeev N.I., Solodkiy V.A. [Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 217–223. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223 (in Russian).
44. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I. [Imaging techniques in the differential diagnosis of parasitic lung diseases and lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39 (in Russian).
45. Chung M.H., Lee H.G., Kwon S.S., Park S.H. MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2000; 11 (6): 629–637. DOI: 10.1002/1522-2586(200006)11:6%3C629::aid-jmri9%3E3.0.co;2-r.
46. Alexopoulou E., Economopoulos N., Priftis K.N. et al. MR imaging findings of an atypical pulmonary hamartoma in a 12-year-old child. *Pediatr. Radiol*. 2008; 38 (10): 1134–1137. DOI: 10.1007/s00247-008-0938-2.
47. Usuda K., Ishikawa M., Iwai S. et al. Pulmonary nodule and mass: superiority of MRI of diffusion-weighted imaging and t2-weighted imaging to FDG-PET/CT. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (20): 5166. DOI: 10.3390/cancers13205166.
48. Liu H., Liu Y., Yu T., Ye N. Usefulness of diffusionweighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur. Radiol*. 2010; 20 (4): 807–815. DOI: 10.1007/s00330-009-1629-6.
49. Jiang B., Liu H., Zhou D. Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis. *Clin. Imaging*. 2016; 40 (6): 1219–1225. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.017.
50. Aziz M., Krishnam M., Madhuranthakam A.J., Rajiah P. Update on MR imaging of the pulmonary vasculature. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2019; 35 (8): 1483–1497. DOI: 10.1007/s10554-019-01603-y.
51. Meldo A.A., Utkin L.V. [A review of the intelligent lung cancer diagnosis methods]. *Iskusstvennyy intellekt i prinyatie resheniy*. 2018; (3): 28–38. DOI: 10.14357/20718594180313 (in Russian).
52. Meldo A.A., Utkin L.V., Moiseenko V.M. et al. [Implementation of an innovative approach in medicine using the example of an intelligent system for diagnosing lung cancer “Doctor Aizimov”]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20 (1): 64–71. DOI: 10.31917/2001064 (in Russian).
53. Liang M., Tang W., Xu D.M. et al. Low-dose CT screening for lung cancer: computer-aided detection of missed lung cancers. *Radiology*. 2016; 281 (1): 279–288. DOI: 10.1148/radiol.2016150063.
54. Ozdemir O., Russell R.L., Berlin A.A. A 3D probabilistic deep learning system for detection and diagnosis of lung cancer using low-dose CT scans. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2020; 39 (5): 1419–1429. DOI: 10.1109/TMI.2019.2947595.
55. Trajanovski S., Mavroeidis D., Swisher C.L. et al. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning. *Comput. Med. Imaging. Graph*. 2021; 90: 101883. DOI: 10.1016/j.compedimag.2021.101883.
56. Zhou M., Leung A., Echeagaray S. et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and

- imaging phenotypes with prognostic implications. *Radiology*. 2018; 286 (1): 307–315. DOI: 10.1148/radiol.2017161845.
57. Fischer S., Tahoun M., Kwaan B. et al. A radiogenomic approach for decoding molecular mechanisms underlying tumor progression in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (9): 1293. DOI: 10.3390/cancers11091293.
  58. Wang S., Shi J., Ye Z., et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1800986. DOI: 10.1183/13993003.00986-2018.
  59. Zhang T., Xu Z., Liu G. et al. Simultaneous identification of EGFR, KRAS, erbb2, and tp53 mutations in patients with non-small cell lung cancer by machine learning-derived three-dimensional radiomics. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (8): 1814. DOI: 10.3390/cancers13081814.
  60. Le V.H., Kha Q.H., Hung T., Le N.Q.K. Risk score generated from CT-based radiomics signatures for overall survival prediction in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (14): 3616. DOI: 10.3390/cancers13143616.
  61. Abdurixiti M., Nijati M., Shen R. et al. Current progress and quality of radiomic studies for predicting egfr mutation in patients with non-small cell lung cancer using pet/ct images: a systematic review. *Br. J. Radiol.* 2021; 94 (1122): 20201272. DOI: 10.1259/bjr.20201272.

Received: February 28, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Лагкуева Ирина Джабраиловна** – к. м. н., заведующая отделением рентгеновской диагностики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7170>)

**Irina D. Lagkueva**, Candidate of Medicine, Head of the X-ray Diagnostics Department with X-ray and Magnetic Resonance Computed Tomography Rooms, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7170>)

**Черниченко Наталья Васильевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: avnvm@mail.ru (SPIN: 5167-8653; Author ID: 759369; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-8869>)

**Natalia V. Chernichenko**, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: avnvm@mail.ru (SPIN: 5167-8653; Author ID: 759369; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-8869>)

**Котляров Петр Михайлович** – д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (SPIN-код: 1781-2199; Author ID: 194339; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department of New Technologies and Semiotics of Radiation Diagnostics of Diseases of Organs and Systems, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (SPIN: 1781-2199; Author ID: 194339; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

**Солдатов Дмитрий Германович** – к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

**Dmitry G. Soldatov**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

**Солодкий Владимир Алексеевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@rnccr.ru (SPIN-код: 9556-6556; Author ID: 440543; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>)

**Vladimir A. Solodkiy**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@rnccr.ru (SPIN: 9556-6556; Author ID: 440543; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>)

### Участие авторов

**Лагкуева И.Д.** – сбор и обработка материала, написание текста,  
**Черниченко Н.В.** – обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Котляров П.М.** – сбор и обработка материала, редактирование статьи

**Солдатов Д.Г.** – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Солодкий В.А.** – написание текста, редактирование статьи

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

**Lagkueva I.D.** – collection and processing of the material, writing the text  
**Chernichenko N.V.** – processing of the material, editing the article

**Kotlyarov P.M.** – collection and processing of the material, writing the text, editing the article

**Soldatov D.G.** – collecting and processing of the material, writing the text, editing the article

**Solodkiy V.A.** – writing the text, editing the article

All authors have 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.

## Рак легкого и беременность

А.Л. Чернышова<sup>1-3</sup>, А.А. Черняков<sup>2</sup> ✉, Ю.М. Трущук<sup>2</sup>, О.С. Диль<sup>1</sup>, А.Е. Чернышова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, 12 / 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

### Резюме

По данным мировой статистики, рак легкого (РЛ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Ведение РЛ, ассоциированного с беременностью, представляет собой клиническую дилемму, поскольку необходимо учитывать возможные риски в отношении не только матери, но и плода. **Целью** работы явилось изучение существующих литературных данных о диагностике, тактике ведения и лечебных подходах при РЛ, ассоциированном с беременностью. По данным литературных источников и представленных клинических наблюдений показаны неутешительные результаты: практически не наблюдалось ответа на химиотерапию (ХТ) у пациенток, получавших ХТ комбинациями платины с винорелбином, паклитакселом и этопозидом во время беременности и после родов, при этом сделан предварительный вывод о том, что изменение фармакокинетики химиопрепаратов может поставить под угрозу лечение онкологического заболевания во время беременности. Применение хирургического и лучевого методов лечения зависит от конкретной клинической ситуации, стадии и гистотипа опухоли, а также срока беременности. **Заключение.** Таким образом, как диагностические, так и лечебные мероприятия в отношении беременных женщин с РЛ должны быть персонализированными и выполняться специальной мультидисциплинарной командой, включающей в себя химиотерапевта, радиотерапевта, онколога-хирурга и акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** беременность, рак легкого, лечение, диагностика, прогноз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Чернышова А.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Чернышова А.Е. Рак легкого и беременность. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 544–551. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-544-551

## Lung cancer and pregnancy

Alyona L. Chernyshova<sup>1-3</sup>, Alexander A. Chernyakov<sup>2</sup> ✉, Julia M. Trushjuk<sup>2</sup>, Olga S. Dil<sup>1</sup>, Arina E. Chernyshova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

<sup>2</sup> Cancer Research Institute Cancer Research Institute is a Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Savinykh 12/1, Tomsk, 634028, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation: Universitetskaya Naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

### Abstract

According to world statistics, lung cancer (LC) ranks 2<sup>nd</sup> in the cancer incidence among women. Management of pregnancy-associated LC presents a clinical dilemma, as it is necessary to consider possible risks not only for the mother, but also for the fetus. **The aim** of the work was to study the existing literature data on diagnosis, management tactics and treatment approaches for pregnancy-associated cancer. The literature sources and presented clinical observations show disappointing findings: there was practically no response to chemotherapy (CT) in patients who received chemotherapy with platinum in combination with vinorelbine, paclitaxel, and etoposide during pregnancy and after childbirth, and a preliminary conclusion was made that change in the pharmacokinetics of chemotherapy drug may jeopardize the treatment of cancer during pregnancy. The use of surgical and radiation treatment methods depends on the individual clinical situation, stage and histotype of the tumor, as well as the gestational age. **Conclusion.** Thus, both diagnostic and therapeutic measures for pregnant women with LC should be personalized and performed by a special multidisciplinary team that includes a chemotherapist, radiotherapist, surgical oncologist, and obstetrician-gynecologist.

**Key words:** pregnancy, lung cancer, treatment, diagnosis, prognosis.

**Conflict of interests.** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding.** There was no sponsorship.

© Chernyshova A.L. et al., 2024

For citation: Chernyshova A.L., Chernyakov A.A., Trushjuk J.M., Dil O.S., Chernyshova A.E. Lung cancer and pregnancy. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 544–551 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-544-551

По данным мировой статистики рак легкого (РЛ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди женщин [1, 2], а по показателям смертности в настоящее время – лидирующие позиции [3, 4]. Смертность от РЛ среди женщин в мире продолжает увеличиваться. Также достаточно доказательств того, что риск развития РЛ у курящих женщин в 2 раза выше такового у мужчин [5, 6]. Следует отметить, что в когорте некурящих пациентов частота встречаемости РЛ среди мужчин и женщин практически одинакова [7].

По данным литературных источников, > 50 % случаев РЛ на фоне беременности связаны с фактом курения в анамнезе, что указывает на то, что табак не является единственным этиологическим фактором у этих молодых женщин. Однако есть и другие хорошо известные причины, такие как радон, асбест, хром, семейный анамнез и диетические факторы [7, 8]. Возможно, могут быть задействованы другие канцерогенные механизмы, т. е. мутации, активирующие рецептор эпидермального фактора роста (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) или киназа-анапластической лимфомы (*anaplastic lymphoma kinase* – ALK) [9, 10]. Характерной особенностью РЛ является то, что данной патологией чаще всего страдают люди старшего возраста. По данным исследований, в 2022 г. в США диагностированы > 105 000 новых случаев заболевания, при этом зафиксированы примерно 70 000 летальных исходов. Заболевание чаще встречается у пожилых людей с пиком заболеваемости в возрасте после 65 лет, и только в 2 % случаев – моложе 45 лет [11–13].

Необходимо отметить, что за последние несколько десятилетий произошли изменения в социально-экономическом, профессиональном и культурном статусе женщин, особенно в западном мире, что привело к смещению возраста женщин при 1-й беременности на 3-е десятилетие их жизни. По данным статистики, онкологические заболевания встречаются в 1 случае на 1 000 беременностей. РЛ у беременной – очень редкое и драматическое совпадение, которое имеет закономерно неблагоприятный прогноз.

Целью работы явилось изучение существующих литературных данных о диагностике, тактике ведения и лечебных подходах при РЛ, ассоциированном с беременностью.

### Тактика ведения беременных женщин с раком легкого

РЛ в период беременности диагностируется достаточно редко [14, 15]. В литературе обнаружены описания 75 клинических случаев течения РЛ на фоне беременности. При этом наиболее распространенным гистологическим типом является немелкоклеточный РЛ (НМРЛ), доля которого составляет 80–85 % всех случаев РЛ, ассоциированного с беременностью, 10–15 % приходится на мелкоклеточный РЛ (МРЛ) и < 5 % – на карциномы легких [16, 17].

Лечение зависит от срока беременности, общесоматического статуса пациентки, социальных, лич-

ных, семейных и даже религиозных убеждений. При изучении представленных в литературе клинических случаев выявлены некоторые особенности диагностики, лечения и течения РЛ. При изучении анамнеза заболевания показано, что почти 60 % больных данной категории составляют курящие беременные женщины, которые, к сожалению, продолжали курить и во время беременности. Кроме того, у > 80 % пациенток были диагностированы поздние (III и IV) стадии онкологического процесса [18, 19]. Средний возраст беременных женщин с РЛ составил 39 лет, независимо от гистологического варианта опухоли. Медиана гестационного возраста на момент установления диагноза составляла 26 нед., все зарегистрированные случаи РЛ, связанного с беременностью, были диагностированы во II и III триместрах [20, 21]. Ограниченное число пациенток получали терапию во время беременности, прежде всего цисплатином / винорелбином или этопозидом, часть пациенток получала курс лучевой терапии. Назначения системной химиотерапии (ХТ) в течение I триместра беременности следует избегать из-за вредного или летального воздействия на плод, однако некоторые химиотерапевтические препараты или их комбинации можно относительно безопасно назначать во время II и III триместров [21]. Назначение ингибиторов тирозинкиназы обычно не рекомендуется во время беременности, в настоящее время зарегистрировано 9 подобных случаев: 2 – эрлотинибом, 1 – gefитинибом, 1 – эрлотинибом, а затем gefитинибом и 5 – кризотинибом, назначаемым либо во время беременности, либо после родов. Отрицательных реакций, нежелательных явлений и аномалий плода не наблюдалось [22].

Кроме того, в зависимости от стадии заболевания, некоторые пациентки получали после родов хирургическое лечение с последующей ХТ или лучевой терапией в зависимости от стадии заболевания [23, 24].

На основании имеющихся данных сложно сделать вывод о целесообразности прерывания беременности, т. к. нет никаких доказательств того, что при этом можно обеспечить преимущество в выживаемости [25, 26]. По всей видимости, тактика ведения беременности при данной локализации не отличается от таковой при других локализациях: в I триместре следует рекомендовать прерывание беременности в интересах здоровья матери, на более поздних сроках возможно назначение курсов ХТ с целью более раннего начала специального лечения.

Важно отметить, что решение о прерывании беременности следует принимать с учетом своевременного назначения лекарственных препаратов, а также пожеланий пациентки [27]. Некоторые беременные женщины предпочитают отложить лечение до родов, несмотря на повышенный риск для их собственного здоровья, чтобы защитить своих детей от возможных неблагоприятных эффектов цитостатических препаратов.

В том случае, если РЛ диагностирован на I и II стадиях, возможно проведение хирургического лечения, включающего торакотомию, при этом прерывания беременности не требуется.

Наибольшее количество клинических случаев описано у пациентов с морфологическим вариантом НМРЛ, при этом ожидается заведомо плохой прогноз. Больные данной категории должны быть проинформированы о течении болезни для того, чтобы пациентки могли сделать правильный выбор в каждом конкретном случае: либо искусственное прерывание беременности, либо проведение неоадьювантной комбинированной ХТ, что безопасно для плода после I триместра [28]. Рекомендуется назначение комбинации препаратов цисплатина и винорелбина или этопозиды [29–31]. Лучевая терапия может быть проведена после родоразрешения. Важно отметить, что у беременных женщин с метастатическим НМРЛ ожидается плохой прогноз течения онкологического процесса, что делает целесообразным искусственное прерывание беременности не только в I, но и во II триместрах.

При подготовке к выбору тактики лечения рекомендуется проведение тщательного сбора анамнеза, а также физикальное обследование. При проведении обследования беременной женщины с онкологическим заболеванием необходимо ограничивать воздействие ионизирующего излучения и прибегнуть к процедурам, которые не угрожают здоровью плода [32]. Рекомендуется проведение тщательного медицинского осмотра, в т. ч. пальпации лимфатических узлов, осмотр кожных покровов, молочных желез, печени, селезенки и т. д. [29, 32]. При обнаружении объемных образований рекомендовано проведение тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов, также могут быть безопасно выполнены любые неинвазивные диагностические процедуры [33]. При необходимости проведения у беременных женщин с онкологическими заболеваниями рентгенологических исследований необходимо учитывать срок беременности и предполагаемую лучевую нагрузку, которая будет получена при проведении необходимого исследования. Отрицательных эффектов при дозе облучения < 0,1 Гр не выявлено [33, 34]. Наиболее часто в диагностике РЛ используется переднезадняя и боковая рентгенография грудной клетки, однако использование этого инструмента возможно во II и III триместрах беременности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) у беременных с РЛ применяются при наличии метастатического поражения [17, 34, 35].

Обобщенные литературные сведения представлены в таблице.

Всего зарегистрировано 75 морфологически подтвержденных случаев РЛ. Средний возраст пациенток составил 39 (19–45) лет, средний гестационный возраст – 26,9 (12–39) нед. НМРЛ был представлен в 82 % случаев, МРЛ – в 14 %. У 4 % больных диагностирован карциноид легкого.

При поступлении у 79 % пациенток диагностированы поздние (III–IV) клинические стадии, что, вероятно, указывает на агрессивное течение РЛ на фоне беременности. Выявлено, что 62 % пациенток курили, 26 % – не курили, у 12 % беременных информация по факту курения отсутствовала [12, 34, 35].

**Таблица**  
**Анамнестические, диагностические особенности**  
**и исходы больных раком легкого на фоне беременности**

**Table**  
**Medical history, diagnostic features and outcomes**  
**of patients with lung cancer during pregnancy**

Признак	Показатель
Число больных	75
Средний возраст, годы	39 ± 4,8
Средний срок беременности, недели	26,9
Гистотип РЛ, %:	
• НМРЛ	82
• МРЛ	14
• карциноид легкого	4
Наличие в анамнезе фактора курения, %	62
Стадия заболевания, %:	
• I–II	21
• III–IV	79
Диагностика РЛ, %:	
• во время беременности	38
• в течение 12 мес. после родов	62
Проведение ХТ во время беременности, %	68
Проведение лучевой терапии во время беременности, %	2
Искусственное прерывание беременности (триместр), %	
• I	11
• II	5
• III	1
Материнский исход, %	
• смерть через 1 мес. после родов	14
• жива 2–5 мес.	26
• жива 6–11 мес.	24
• жива > 12 мес.	36
Здоровый ребенок, %	73
Наличие метастазов РЛ, %	
• в плаценту	17
• в плод	1

Примечание: РЛ – рак легкого; НМРЛ – немелкоклеточный, МРЛ – мелкоклеточный рак легкого; ХТ – химиотерапия.

У 38 % пациенток РЛ диагностирован во время беременности, из них:

- в I триместре – в 5 % случаев;
- во II триместре – в 46 %;
- в III триместре – в 49 %.

У 62 % беременных пациенток РЛ был выявлен в течение 12 мес. после родов.

У 68 % пациенток проводилась ХТ на основе платины – таргетная терапия эрлотинибом или гефитинибом ( $n = 4$ ) и кризотинибом ( $n = 2$ ) [16, 21, 35]. У всех пациенток, получавших таргетное лечение, обнаружены мутации EGFR или EML4-ALK. Проводилась также паллиативная лучевая терапия ( $n = 3$ ). Серьезного ответа на системную ХТ не отмечено, в то время как при таргетном лечении обеспечивалась ста-

билизация заболевания в течение нескольких месяцев. На сегодняшний день данных о поддержании использования таргетной терапии при РЛ на фоне беременности недостаточно.

Очень плохие результаты были получены при анализе выживаемости больных данной категории:

- 14 % больных умерли в течение 1 мес. после родоразрешения;
- 26 % больных прожили < 6 мес.;
- 24 % прожили ≤ 1 года;
- 36 % прожили > 1 года, однако это были пациентки преимущественно с РЛ I–II стадии.

По данным анализа неонатальных осложнений после беременности показано, что чаще всего отмечались такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром, судороги или внутрижелудочковые кровоизлияния [11, 35]. Очень интересные данные были получены по результатам исхода для новорожденных:

- 73 % детей родились здоровыми;
- у 18 пациенток обнаружена метастатическая инвазия: в 17 % случаев после родоразрешения были выявлены метастазы в плаценту, в 1 % случаев – метастазы в плод [9, 36].

Метастатическое поражение первичной опухолью плаценты или плода является редким осложнением у беременных с онкологическими заболеваниями. Тем не менее для некоторых злокачественных новообразований характерно метастазирование в плаценту или плод, которые по данным литературы встречается чаще, чем при других локализациях, к которым относятся меланома (30 %), гематологические злокачественные новообразования (15 %) и рак молочной железы (14 %). Обнаружены сообщения о такой же тенденции в отношении РЛ [13, 36].

Таким образом, РЛ у беременных чаще диагностируется на поздних стадиях с агрессивным течением, ХТ практически не дает улучшения результатов, показатели общей выживаемости достаточно низкие, при этом часто метастатическими раковыми клетками поражаются плацента и плод. Следует отметить, что для выбора оптимальной тактики лечения первостепенное значение имеет ретроспективное проспективное тестирование на мутации, активирующие EGFR и ALK [7, 11, 28, 35].

При изучении литературных источников обнаружены несколько показательных случаев сочетания РЛ и беременности. Внимание при этом акцентировано на том, что исход у всех пациенток данной категории крайне неблагоприятный, во всех случаях пациентки погибли в течение 12 мес. после родоразрешения.

### Клиническое наблюдение № 1

*M. Sotirios et al.* (2016) представлен следующий случай.

В сентябре 1998 г. пациентка 34 лет европеоидной расы на 28-й неделе беременности доставлена в отделение неотложной помощи с эпилептическим припадком. В анамнезе не отмечено никаких заболеваний, за исключением пролапса митрального клапана легкой степени. После исключения эклампсии выполнена МРТ головного мозга, в ходе которой

выявлены 2 очага, расположенных на лобно-теменной левой и затылочной доле правого полушария мозга. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено узелковое образование в левом нижнем квадранте. По данным УЗИ органов малого таза, забрюшинного пространства и органов брюшной полости обнаружено объемное образование в левом надпочечнике. Проведена биопсия образования легкого, по данным гистологического исследования – аденокарцинома легкого.

На сроке 30 нед. беременности проведено кесарево сечение, родился мальчик, масса тела – 1 430 г, оценка по шкале Апгар – 6–9 баллов. Пациентке проведены медиастиноскопия, биопсия лимфатических узлов, в ходе которой подтвердился диагноз высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома. Стадия заболевания – T2N3M1. Пациентка получила курс лучевой терапии (30 Гр / 10 фракций) и ХТ (цисплатин, этопозид). Прогрессирование заболевания отмечено после 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Пациентка погибла через 10 мес. после родоразрешения [5, 14, 36].

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 32 лет испытывала прогрессирующую одышку с начала беременности в марте 1994 г. Кроме того, отметила резкое снижение массы тела, появление объемного образования в области шеи, затруднение при глотании и изменение голоса. По результатам компьютерной томографии выявлено образование в верхней части средостения, почти закрывающее верхнюю полую вену. По данным бронхоскопии обнаружена окклюзия правого дорсального бронха, по данным цитологии – низкодифференцированная крупноклеточная карцинома. Других очагов метастазирования при дообследовании не выявлено. На момент установления диагноза срок гестации составлял 19 нед. Пациентке проведено 4 курса ПХТ по схеме цисплатин + этопозид. В связи с прогрессирующей одышкой на сроке 33 нед. беременности проведено экстренное кесарево сечение. Родилась девочка, масса тела при рождении – 1 510 г, оценка по шкале Апгар – 9–10 баллов. При исследовании плаценты метастазов не выявлено. Через 20 ч после родоразрешения пациентка скончалась от прогрессирующей дыхательной недостаточности [19, 36].

### Клиническое наблюдение № 3

Представлено клиническое наблюдение ученых из Нидерландов [21, 36].

Пациентка 31 года обратилась с жалобами на одышку и кашель. В анамнезе – курение по 3 сигареты в день в течение 10 лет. Срок беременности у пациентки на момент первичного обращения составлял 20 нед. При обследовании выявлено объемное образование в левом легком до 6 см в диаметре. Кроме того, обнаружены метастатические образования в паренхиме правого легкого, в грудных и шейных узлах, метастазы в кости и печени. Двусторонний плеврит, при биопсии легкого выявлена аденокарцинома левого легкого. У пациентки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Проведена трансфузия эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата. На сроке беременности 22 нед. проведен 1 курс винорелбина 43 мг в сочетании с цисплатином 90 мг, на сроке 26 нед. в связи с ухудшением состояния матери выполнено кесарево сече-

ние, родился мальчик, масса тела — 660 г; оценка по шкале Апгар — 1–4 балла. Через 4 нед. новорожденному потребовалась резекция кишечника по поводу некротизирующего энтероколита, в настоящее время ребенок растет и развивается согласно возрасту. Пациентка погибла через 20 дней после родоразрешения.

Проанализирована эпидемиологическая ситуация по данной патологии на территории Томской области. По данным статистического отдела зафиксирован лишь 1 подобный случай за последние 10 лет, лечение пациентка получала в условиях Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Областной перинатальный центр имени И.Д.Евтушенко» (ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко») и Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД»).

#### Клиническое наблюдение № 4

В 2019 г. пациентка 41 года обратилась в ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко», где была поставлена на учет по беременности сроком 12 нед. Анамнез курения — > 15 лет. При обследовании выявлены жалобы на кашель, слабость, недомогание. Пациентка направлена на прием к врачу-пульмонологу, после дообследования выявлена опухоль правого легкого с метастазами в кости, головной мозг и множественные поражения печени. После забора материала из легкого диагностирована аденокарцинома правого легкого (T2N3M1). Проведена консультация врача-химиотерапевта ОГАУЗ «ТООД», назначены курсы ПХТ по схеме паклитаксел / карбоплатин 90 мг / м<sup>2</sup> и АУС 2 еженедельно. Пациентка получила 1 курс ПХТ, затем лечение прекратилось из-за прогрессирования заболевания и клинического ухудшения.

На 27-й неделе беременности на базе ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д.Евтушенко» выполнено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Родился мальчик, масса тела — 1 200 г, оценка по шкале Апгар — 5–8 баллов. Пациентка умерла через 5 дней после родоразрешения на фоне нарастания явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, по результатам анализа всех литературных источников сделан вывод о том, что РЛ встречается крайне редко у пациенток во время беременности ввиду того, данная локализация чаще встречается в более позднем возрасте. По результатам проведенного анализа выявлено, что достоверно чаще встречается НМРЛ, преимущественно аденокарцинома легких (78–89 %), при этом выявляются преимущественно запущенные формы рака, что не позволяет получить достоверные доказательства оценки агрессивности и отчетливо оценить биологическое поведение РЛ во время беременности [12, 21]. Кроме того, следует учитывать тот факт, что во время беременности отмечаются некоторая нерешительность при проведении рентгенологических методов исследования, отсрочка инвазивных диагностических процедур и низкий уровень онкологической настороженности лечащих врачей. Использование технологий визуализации во время беременности достаточно ограничено из-за биологического действия ионизирующего излу-

чения. Хотя теоретически существует риск канцерогенеза, однако известные риски развития врожденных пороков развития или умственной отсталости у плода, подвергнувшегося воздействию ионизирующего излучения на уровнях, обычно используемых для диагностической визуализации, минимальны. Поэтому данные методы должны использоваться клиницистами для диагностики злокачественных новообразований легких на фоне беременности. Поздняя диагностика объясняется прежде всего молниеносным течением болезни, что можно объяснить наличием беременности, изменением гормонального фона, а также наличием иммунодепрессии.

Высокая материнская смертность объясняется сразу несколькими причинами:

- обширное метастазирование во внутренние органы;
- отсутствие ответа на ХТ и наличие осложнений, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- легочная эмболия.

ХТ в настоящее время остается методом выбора в большинстве случаев лечения РЛ во время беременности. Несмотря на то, что все противоопухолевые препараты способны проникать через плаценту, токсичность для плода в основном представляет опасность во время эмбриогенеза в I триместре беременности. По данным литературы, частота развития пороков развития плода после воздействия ХТ в I триместре колеблется от 12,7 до 17 % [20]. Во II и III триместрах проведение ХТ считается безопасным, хотя в ряде случаев описаны риски мертворождения, ограничение роста, преждевременные роды [21, 22]. Опыт проведения ХТ у беременных с РЛ весьма ограничен. Как правило, назначаются курсы ПХТ с включением препаратов платины, при этом более безопасным для плода считается назначение карбоплатина, т. к. применение цисплатина, по данным литературы, связано с большим количеством нежелательных явлений у плода, таких как задержка внутриутробного развития, двусторонняя вентрикуломегалия и респираторный дистресс-синдром. Более того, повышение уровня креатинина в сыворотке новорожденных косвенно может свидетельствовать о том, что цисплатин может быть нефротоксичным у новорожденных [5, 17, 36].

Чаще всего назначают схемы, которые включают в себя комбинации цисплатина или карбоплатина с винорелбином, гемцитабином, этопозидом или таксанами [19, 21]. Доклинические и клинические данные относительно карбоплатина указывают на то, что высокая фракция свободного лекарственного средства и относительно низкая молекулярная масса (371 г / моль) объясняют значительный трансплацентарный переход [23, 21]. Что касается назначения таксанов, то по данным исследований измерения в тканях плода и матери показано отсроченное, но важное распределение таксанов у плода. При этом плод не способен метаболизировать таксаны и остается чувствительным к их цитотоксическому действию. Значение уровня таксанов в тканях плода пока неясно [15, 21, 36].

По данным одного из исследований проведено измерение концентрации паклитаксела в опухоли и нормальной ткани. При применении карбоплатина разницы не наблюдалось. Это обстоятельство, вероятно, может быть объяснено связыванием паклитаксела и  $\beta$ -тубулина, опосредованное более высокой экспрессией последнего в быстро делящихся опухолевых клетках [21, 27].

В 2010 г. опубликован систематический обзор использования таксанов во время беременности, при этом представлено 23 публикации с описанием 40 клинических наблюдений, в т. ч. 3 случаев РЛ. Единственным зарегистрированным пороком развития был пилоростеноз у новорожденного, мать которого получала ПХТ с включением таксанов. Неонатальные осложнения, в т. ч. респираторный дистресс-синдром, вероятно, был связан с недоношенностью. ХТ таксанами остается доступным вариантом лечения для беременных со злокачественными новообразованиями [30].

По данным литературных источников и непосредственно приведенных клинических наблюдений во время беременности и после родов пациентки получали ХТ комбинациями платины с винорелбином, паклитакселом и этопозидом. Результаты были неутешительны, ответа на ХТ практически не наблюдалось. Сделан предварительный вывод о том, что изменение фармакокинетики химиопрепаратов во время беременности может значимо изменить эффективность лечения в худшую сторону [21, 31, 33], возможно, за счет пониженной концентрации химиопрепарата.

По результатам небольшого исследования фармакокинетики у женщин, получавших ХТ во время беременности, данная гипотеза подтвердилась: уменьшенная площадь и пик концентрации плазмы, а также увеличение объема распределения и клиренса наблюдались для всех ХТ-препаратов (доксорубин, эпирубин, карбоплатин и паклитаксел) [21, 32], однако клиническое значение результатов этого исследования еще не определено. Предварительно можно сделать вывод о том, что теоретически стандартная доза химиопрепаратов может быть слишком низкой для беременной пациентки, хотя при анализе показателей выживаемости между женщинами, получавшими лечение рака во время беременности, и небеременными женщинами при той же стадии различий не наблюдалось [21, 32, 33].

Применение ингибиторов тирозинкиназы во время беременности не рекомендуется. Тем не менее в литературе обнаружены 5 случаев применения препаратов данной группы: пациентки получали эрлотиниб ( $n = 3$ ) (из них 2 – во время беременности), gefitinib ( $n = 1$ ) и кризотиниб ( $n = 1$ ). Все 5 детей родились без врожденных пороков развития [21, 33]. Сообщений о системном применении бевацизумаба не обнаружено. Однако следует учитывать решающую роль ангиогенеза при нормальном развитии плода. Использование препаратов, направленных на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), может привести к серьезным врожденным порокам развития [34–36]. Результаты доклинических моделей с использованием бевацизумаба, а также других ингибиторов тиро-

зинкиназы (TKI) VEGF были связаны с серьезными осложнениями беременности [21].

Применение лучевой терапии РЛ во время беременности противопоказано из-за возможного серьезного повреждения плода. Однако возможно проведение паллиативной лучевой терапии отдаленных участков, т. е. головного мозга, дистальных костей или шейной области [37].

Что касается родоразрешения, то в подавляющем большинстве случаев, как сообщается в литературе, родоразрешение вызывается ятрогенно. Родоразрешение рекомендуется проводить на сроке 32–35 нед., когда зрелость и жизнеспособность плода считаются удовлетворительными, но не менее чем через 3 нед. после последнего цикла ХТ для обеспечения разрешения миелосупрессии у матери / плода [19, 21, 31]. Осложнения преждевременных родов хорошо изучены и включают в себя внутрижелудочковое кровоизлияние, брадикардию / апноэ, некротизирующий энтероколит, сепсис и судороги, потребность в респираторной поддержке [14, 22, 23]. Следует помнить о наличии риска плацентарных и фетальных метастазов за счет вертикальной передачи опухолевых клеток, в связи с этим обязательно морфологическое исследование плаценты и пуповины. Кроме того, новорожденные должны быть клинически обследованы на наличие пальпируемых кожных изменений или органомегалии. При отсутствии метастазов рекомендуется тщательное наблюдение за здоровым ребенком каждые 6 мес. в течение 2 лет, при этом следует выполнять физический осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, печени и функциональные тесты.

## Заключение

Таким образом, РЛ во время беременности представляет собой медицинский парадокс для врача и драматическое событие в жизни женщины, ее партнера и семьи. Ведение РЛ, ассоциированного с беременностью, представляет собой клиническую дилемму, поскольку в нем участвуют два человека – мать и плод. Таким образом, как диагностика, так и лечение онкологического процесса должны быть индивидуализированными и выполняться специальной мультидисциплинарной командой. Крайне важно, чтобы акушеры и онкологи одновременно предлагали оптимальное лечение матери и оптимальную защиту плода в каждом отдельном случае.

Что касается непосредственно самой злокачественной патологии, особое внимание следует обращать на профилактические меры посредством кампаний против курения, что является очень важным для молодых женщин детородного возраста [5, 23, 38].

## Литература / References

1. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg. Oncol.* 2011; 20 (4): e175–185. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.06.002.
2. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Gastrointestinal, urologic and lung malignancies during pregnancy. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178: 137–164. DOI: 10.1007/978-3-540-71274-9\_13.

3. Boussios S., Han S.N., Fruscio R. et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer*. 2013; 82 (3): 499–505. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.002.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56 (2): 106–130. DOI: 10.3322/canjclin.56.2.106.
5. Barr J.S. Placental metastases from a bronchial carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1953; 60 (6): 895–897. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1953.tb07292.x.
6. Azim H.A. Jr., Peccatori F.A., Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: to treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer*. 2010; 67 (3): 251–256. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.10.006.
7. Hayama M., Chida M., Tamura M. et al. Unexpected rapid growth of estrogen receptor positive lung cancer during pregnancy. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20 (4): 325–328. DOI: 10.5761/atcs.cr.12.01934.
8. Sariman N., Levent E., Yener N.A. et al. Lung cancer and pregnancy. *Lung Cancer*. 2013; 79 (3): 321–323. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.11.014.
9. Ceaușu M., Hostiuc S., Sajin M. et al. Gestational lung adenocarcinoma: case report. *Int. J. Surg. Pathol.* 2014; 22 (7): 663–666. DOI: 10.1177/1066896914531816.
10. Kim J.W., Kim J.S., Cho J.Y., Lee D.H. Successful video-assisted thoracoscopic lobectomy in a pregnant woman with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 85 (2): 331–334. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.05.022.
11. Neves I., Mota P.C., Hespagnol V.P. Lung cancer during pregnancy: an unusual case. *Rev. Port. Pneumol.* 2014; 20 (1): 46–49. DOI: 10.1016/j.rppneu.2013.06.005.
12. Gil S., Goetgheluck J., Paci A. et al. Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: case report and literature review. *Lung Cancer*. 2014; 85 (3): 481–484. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.06.003.
13. Wang A., Kubo J., Luo J. et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational study prospective cohort. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (1): 221–230. DOI: 10.1093/annonc/mdu470.
14. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014; 84 (1): 13–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.01.009.
15. Azim H.A. Jr., Peccatori F.A., Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (2): 101–109. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.007.
16. Pavlidis N., Peccatori F.A., Lofts F., Greco A.F. Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. *Anti-cancer Res.* 2015; 35 (1): 575–579. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/35/1/575>
17. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J. et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (Suppl. 5): v266–273. DOI: 10.1093/annonc/mdq198.
18. Olsen J., Pedersen L.H. Reproductive health indicators and fetal medicine – many things will change. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2016; 42 (6): 561–562. DOI: 10.5271/sjweh.3596.
19. Soberanis Pina P., Lara-Mejía L., Matias-Cruz V. et al. Case report: Osimertinib administration during pregnancy in a woman with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2023; 13:1108124. DOI: 10.3389/fonc.2023.1108124.
20. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
21. Arrieta O., Zatarain-Barrón Z.L., Aldaco F. et al. Lung cancer in Mexico. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14 (10):1695–700. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.018.
22. Bellido C., Barbero P., Forcén L. et al. Lung adenocarcinoma during pregnancy: clinical case and literature review. *J. Maternal. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (19): 3300–3302. DOI: 10.1080/14767058.2018.1461830.
23. Passaro A., Leigh N., Blackhall F. et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2022. 33 (5): 466–487. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.003.
24. Rosell R., Cardona A.F., Arrieta O. et al. Coregulation of pathways in lung cancer patients with EGFR mutation: therapeutic opportunities. *Br. J. Cancer.* 2021; 125: 1602–1611. DOI: 10.1038/s41416-021-01519-2.
25. Corrales-Rodriguez L., Arrieta O., Mas L. et al. An international epidemiological analysis of young patients with nonsmall cell lung cancer (AduJov-CLICaP). *Lung Cancer*. 2017; 113: 30–36. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.022.
26. Dagogo-Jack I., Gainor J.F., Porter R.L. et al. Clinicopathologic features of NSCLC diagnosed during pregnancy or the peripartum period in the era of molecular genotyping. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (9): 1522–1528. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.031.
27. Jin J., Wu X., Yin J. et al. Identification of genetic mutations in cancer: Challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. *Front. Oncol.* 2019; 9: 263. DOI: 10.3389/FONC.2019.00263.
28. Kooijman J.J., van Riel W.E., Dylus J. et al. Comparative kinase and cancer cell panel profiling of kinase inhibitors approved for clinical use from 2018 to 2020. *Front. Oncol.* 2022; 12: 953013. DOI: 10.3389/FONC.2022.953013.
29. Qi Y., Xia X., Shao L. et al. An updated network metaanalysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12: 616546. DOI: 10.3389/FONC.2022.616546.
30. Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R., Morgado-Pascual J.L. et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 8739473. DOI: 10.1155/2018/8739473.
31. Robinson A.A., Watson W.J., Leslie K.K. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (8): 738–743. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70242-5.
32. Boudy A.S., Grausz N., Selleret L. et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2021; 161: 68–75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.09.001.
33. Kim Y., Lee S.H., Ahn J.S. et al. Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib. *Cancer Res. Treat.* 2019; 51 (2): 502–509. DOI: 10.4143/CRT.2018.117.
34. Orefice R. Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* 2021. 76: 3–12. DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2020.07.013.
35. Kareva I. Immune suppression in pregnancy and cancer: parallels and insights. *Transl. Oncol.* 2020; 13 (7): 100759. DOI: 10.1016/J.TRANON.2020.100759.
36. Rodriguez-Lara V., Hernandez-Martinez J.M., Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J. Thorac Dis.* 2018; 10 (1): 482–497. DOI: 10.21037/JTD.2017.12.61.
37. Кузнецов П.А., Оленев А.С., Джохадзе Л.С., Селиверстова О.М. Влияние ионизирующего излучения на плод. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 18 (5): 32–35. DOI: 10.17116/rosakush20181805132 / Kuznetsov P.A., Olenov A.S., Dzhokhadze L.S., Seliverstova O.M. [Impact of ionizing radiation on the fetus]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2018; 18 (5): 32–35. DOI: 10.17116/rosakush20181805132 (in Russian).
38. Rosell R., Cardona A.F., Arrieta O. et al. Coregulation of pathways in lung cancer patients with EGFR mutation: therapeutic opportunities. *Br. J. Cancer.* 2021; 125 (12): 1602–1611. DOI: 10.1038/s41416-021-01519-2.

Поступила: 10.10.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: October 10, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Чернышова Елена Леонидовна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, директор Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 824-60-72; e-mail: alacher@list.ru (Author ID: 55220758100; Reseacher ID (WOS): C-8608-2012; SPIN: 2522-7513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>)

**Alyona L. Chernyshova**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Sciences; Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin", Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute Cancer Research Institute is a Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Professor, Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (913) 824-60-72; e-mail: alacher@list.ru (Author ID: 55220758100; Reseacher ID (WOS): C-8608-2012; SPIN: 2522-7513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>)

**Черняков Александр Алексеевич** — врач-ординатор Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 108-23-45; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru (Author ID: 1172939; SPIN: 6269-5998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>)

**Alexander A. Chernyakov**, Resident Physician, Cancer Research Institute — Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk Na-

tional Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (913) 108-23-45; e-mail: a.cherniackow@yandex.ru (Author ID: 1172939; SPIN: 6269-5998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>)

**Трущук Юлия Михайловна** — врач отделения онкологии № 4 Научно-исследовательского института онкологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (953) 913-25-08; e-mail: julija-bilina@mail.ru (Author ID: 667545; SPIN: 9852-3387; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>)

**Julia M. Trushjuk**, Doctor, Oncology Department No.4, Cancer Research Institute — Subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; тел.: (953) 913-25-08; e-mail: julija-bilina@mail.ru (Author ID: 667545; SPIN: 9852-3387; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>)

**Диль Ольга Сергеевна** — врач-онколог Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 852-89-60; e-mail: lyabisheva.os@mail.ru (Author ID: 1142135; SPIN-код: 7265-4352; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>)

**Olga S. Dil**, Oncologist, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin", Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (913) 852-89-60; e-mail: lyabisheva.os@mail.ru (Author ID: 1142135; SPIN-код: 7265-4352; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>)

**Чернышова Арина Евгеньевна** — студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; тел.: (983) 239-84-74; e-mail: utu98\_29@icloud.com

**Arina E. Chernyshova**, Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State University", Government of the Russian Federation; тел.: (983) 239-84-74; e-mail: utu98\_29@icloud.com

## Участие авторов

**Чернышова А.Л.** — формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературными источниками, анализ полученных результатов

**Черняков А.А.** — работа с литературными источниками, анализ полученных результатов, написание статьи

**Трущук Ю.М.** — работа с литературными источниками, анализ полученных результатов

**Диль О.С.** — работа с литературными источниками

**Чернышова А.Е.** — работа с литературными источниками, анализ и перевод статей

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

**Chernyshova A.L.** — development of the concept of the article, writing the article, work with literary sources, analyzing the results obtained

**Chernyakov A.A.** — work with literary sources, analysis of the results obtained, writing the article

**Trushjuk J.M.** — work with literary sources, analysis of the results obtained

**Dil O.S.** — work with literary sources

**Chernyshova A.E.** — work with literary sources, analysis and translation of articles

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

## Эндометриальная стромальная саркома

М.В.Самсонова<sup>1-3</sup>, З.М.Мержоева<sup>4</sup>, З.Г.Берикханов<sup>4</sup>, А.А.Прошкина<sup>4</sup> ✉, М.М.Беляков<sup>3</sup>, А.Л.Черняев<sup>1,3,5</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- <sup>4</sup> 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
- <sup>5</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3

### Резюме

Саркомы матки составляют 3–5 % всех злокачественных новообразований матки, причем в теле встречаются в 3 раза чаще, чем в шейке. В клинической практике наиболее часто встречаются лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома (ЭСС), смешанные мезодермальные опухоли, карциносаркома, недифференцированная саркома. При выборе тактики лечения и прогноза заболевания учитывается стадия процесса. **Целью** работы явилось описание клинического наблюдения за женщиной 37 лет с ЭСС, у которой изначально опухоль диагностирована при биопсии ткани легкого, а затем подтверждена после экстирпации матки. При иммуногистохимическом исследовании в клетках ЭСС обнаружена выраженная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, CD10, умеренная экспрессия кальдесмона и виментина при отсутствии экспрессии десмина. Экспрессия SMA, CD34 обнаружена в стенках сосудов. В немногочисленных разрозненных клетках обнаружена экспрессия S100 и bcl2, в клетках эпителиальной выстилки – EMA, CK7 и *napsin A*. **Заключение.** Особенность представленного наблюдения заключается в том, что заболевание диагностировано по результатам гистологического исследования метастаза в легком.

**Ключевые слова:** эндометриальная стромальная саркома, легкие, компьютерная томография, иммуногистохимическое исследование.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка публикации отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациентка подписала добровольное информированное согласие на публикацию информации и изображений в научно-практическом журнале «Пульмонология».

© Самсонова М.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Самсонова М.В., Мержоева З.М., Берикханов З.Г., Прошкина А.А., Беляков М.М., Черняев А.Л. Эндометриальная стромальная саркома. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 552–558. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-552-558

## Endometrial stromal sarcoma

Mariya V. Samsonova<sup>1-3</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>4</sup>, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov<sup>4</sup>, Anna A. Proshkina<sup>4</sup> ✉, Mikhail M. Belyakov<sup>3</sup>, Andrey L. Cherniaev<sup>1,3,5</sup>

- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- <sup>2</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia
- <sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia
- <sup>4</sup> 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
- <sup>5</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

### Abstract

Uterine sarcomas account for 3 – 5% of all malignant neoplasms of the uterus, and they occur 3 times more often in the body than in the cervix. Leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma (ESS), mixed mesodermal tumors, carcinosarcoma, and undifferentiated sarcoma are the most

common in clinical practice. When choosing the tactics of treatment and prognosis of the disease, the stage of the process is taken into account. **The aim** of the article is to describe a clinical case of a 37-year-old woman with ESS. The tumor was initially diagnosed during a biopsy of lung tissue and was confirmed only after extirpation of the uterus. Immunohistochemical assay revealed strong expression of estrogen and progesterone receptors, CD10, moderate expression of caldesmon and vimentin in the absence of desmin expression in the ESS cells. The expression of SMA and CD34 was detected in blood vessels. The expression of S100 and bcl-2 was found in a few isolated cells. Epithelial lining cells expressed EMA, CK7, and napsin A. **Conclusion.** The peculiarity of the presented case is that the disease was diagnosed based on the histological examination of a lung metastasis.

**Key words:** endometrial stromal sarcoma, lungs, computed tomography, immunohistochemical assay.

**Conflict of interest.** No conflict of interest is declared by the authors.

**Funding.** There was no financial support for the publication.

**Ethical review.** The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The patient signed a voluntary informed consent for the publication of information and images in the scientific and practical journal *Pul'monologiya*.

© Samsonova M.V. et al., 2024

For citation: Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G., Proshkina A.A., Belyakov M.M., Chernyaev A.L. Endometrial stromal sarcoma. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 552–558 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-552-558

Саркома матки (СМ) — это злокачественная опухоль, развивающаяся из мышечного слоя матки или соединительной ткани. К саркомам относятся все неэпителиальные злокачественные опухоли матки, которые встречаются существенно реже, чем рак эндометрия, быстрее распространяются и хуже поддаются лечению. СМ составляют 3–5 % всех злокачественных новообразований матки, причем в теле матки встречаются в 3 раза чаще, чем в шейке, а среди всех онкологических заболеваний их доля составляет лишь 1 % [1, 2]. С возрастом риск заболевания увеличивается, заболеваемость составляет около 9,8 на 10 000 пациентов в возрасте 25–39 лет и 33,4 на 10 000 — в возрасте 50–64 лет [3]. Заболевают преимущественно женщины в менопаузе, что отчасти связано с изменениями гормонального фона. Диагностируется СМ чаще всего после хирургического лечения по поводу миомы матки.

В клинической практике наиболее часто встречаются лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома (ЭСС), смешанные мезодермальные опухоли, карциносаркома, недифференцированная саркома. ЭСС низкой или высокой степени злокачественности ранее считались подтипами ЭСС [4]. Однако в 2014 г. по оценке при помощи обновленной классификации сарком мягких тканей Всемирной организации здравоохранения ЭСС низкой и высокой степени злокачественности признаны образованиями с различными гистопатологическими характеристиками [5]. При выборе тактики лечения и прогноза заболевания учитывается стадия процесса, определяемая в соответствии с рекомендациями, разработанными Международной федерацией гинекологии и акушерства (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* — FIGO) и Американского объединенного комитета по раку (*American Joint Committee on Cancer* — AJCC) и Международного Союза по контролю над раком (*Union for International Cancer Control* — UICC) [6].

Целью работы явилось описание клинического наблюдения женщины 37 лет с ЭСС, у которой изначально опухоль диагностирована при биопсии ткани легкого, подтвержденная после экстирпации матки.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Ж. 37 лет в период с 18.03.23 по 04.04.23 находилась на обследовании и лечении в пульмонологиче-

ском отделении Университетской клинической больницы № 4 (УКБ № 4) Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского (ИКМ им. Н.В.Склифосовского) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)). С сентября 2021 г. неоднократно диагностировался правосторонний верхушечный пневмоторакс. В течение 1 года (2020–2021) периодически курила Айкос, в августе 2021 г. появилась одышка. В легких по данным компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки (ОГК) наряду с признаками ограниченного левостороннего пневмоторакса выявлены множественные двусторонние округлые образования мягкотканой плотности диаметром 0,3–1,5 см, в некоторых образованиях прослеживались воздухоносные пути. До поступления в УКБ № 4 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 10.12.21 в Якутске выполнена видеоторакоскопическая биопсия из VIII сегмента левого легкого с новообразованием. При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании ткани легкого в опухолевидном образовании были обнаружены железистые структуры из уплощенного и мерцательного эпителия с обильной гиперклеточной стромой, компактно вытянутыми клетками с множеством сосудов. Эпителиальный компонент экспрессировал EMA, CK7, *Napsin*, p63. В клетках стромы выявлена экспрессия Vim, ER, PR, bcl2, SVA, DES; в сосудах — CD34, SMA (+). На основании проведенного исследования установлен диагноз аденофиброма легкого без признаков атипичности.

Акушерско-гинекологический анамнез: 4 беременности, 3 родов (1 — постнатальная гибель плода), 1 аборт. В 2021 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностированы генитальный эндометриоз, правосторонний сактосальпинкс, множественные кисты яичников. При КТ органов малого таза с контрастированием выявлены кистозные структуры с обеих сторон матки размерами 3 × 2,7 и 4,2 × 2,3 см. Онкомаркеры РЭА, АФП, СА-125, СА-19-9 — в пределах референтных значений, а НЕ4 повышен почти в 8 раз.

При поступлении в пульмонологическое отделение УКБ № 4 ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) состояние больной средней степени тяжести, отмечены жалобы на слабость, периодические боли в правой половине грудной клетки (с августа 2022 г.),

начинавшиеся перед менструальным циклом, одышку при умеренной физической нагрузке.

Результаты обследования при поступлении:

- температура 36,8 °С;
- частота дыхательных движений – 18 в минуту;
- сатурация – 98 %;
- частота сердечных сокращений – 124 в минуту;
- артериальное давление – 130 / 70 мм рт. ст.

Общий анализ крови:

- гемоглобин – 134 г / л;
- гематокрит – 40 %;
- лейкоциты –  $4,78 \times 10^9$  / л;
- лимфоциты  $1,73 \times 10^9$  / л;
- эозинофилы –  $0,35 \times 10^9$  / л;
- скорость оседания эритроцитов – 9 мм / ч;
- ревматоидный фактор – 9,3 ед. / мл.

Результаты спирографии:

- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 2,37 (69 %);
- форсированная ЖЕЛ – 2,52 (73 %);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 2,35 л (79 %);
- индекс Тиффно – 93,3 %;
- проба с бронхолитическим препаратом отрицательная;
- умеренное снижение ЖЕЛ.

КТ ОГК от 20.03.23:

- по всем полям – множественные округлые очаги диаметром от 3 до 22 мм с полостями в них;
- участок парасептальной эмфиземы;
- плеврорегочный фиброз в V и VIII сегментах левого легкого (рис. 1А, В).

27.02.23 по результатам УЗИ матки: размеры матки – 53 × 60 × 48 мм, объем – 67 см<sup>3</sup>, эндометрий толщиной 2 мм, в миометрии обнаружены диффузные гиперэхогенные включения, преимущественно в передней стенке, в левом яичнике – анэхогенные включения 23 × 29 мм, справа от матки – образование трубчатой извитой структуры с анэхогенным содержимым с перегородками 51 × 33 × 18 мм, объемом 16,5 см<sup>3</sup>. На основании проведенных исследований поставлен диагноз внутренний генитальный эндометриоз, кисты левого яичника, правосторонний сактосальпинкс.

03.04.23 по результатам магнитно-резонансной томографии органов малого таза с контрастированием выявлено неравномерное утолщение переходносоединительной зоны матки (15 мм – по задней, 14 мм – по передней стенке). Правосторонняя параметральная и интраперитонеальная tuboовариальная жидкостная структура размерами 45 × 38 × 34 мм, по медиальному краю – кистозно-солидное образование размерами 15 × 28 × 30 мм, кистозный компонент 8 мм, близко прилегает к боковой стенке матки. Задний свод влагалища утолщен до 7 мм. В полости малого таза определяется небольшое количество жидкости.

30.03.23 при пересмотре гистологических препаратов и проведении дополнительных ИГХ-окрасок установлено опухолевидное образование в ткани легкого, достаточно четко отграниченное от окружающей ткани, представлено слегка вытянутыми клетками с округлыми ядрами, мелкозернистым хроматином, образующими муфтообразные разрастания вокруг мелких сосудов, встречаются единичные фигуры атипичного митоза, щелевидные полости разного размера, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием (рис. 2А). При ИГХ-исследовании в клетках опухоли выявлена выраженная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона (90 % опухолевых клеток), CD10, умеренная экспрессия кальдесмона и виментина при отсутствии экспрессии десмина (см. рис. 2В–F).

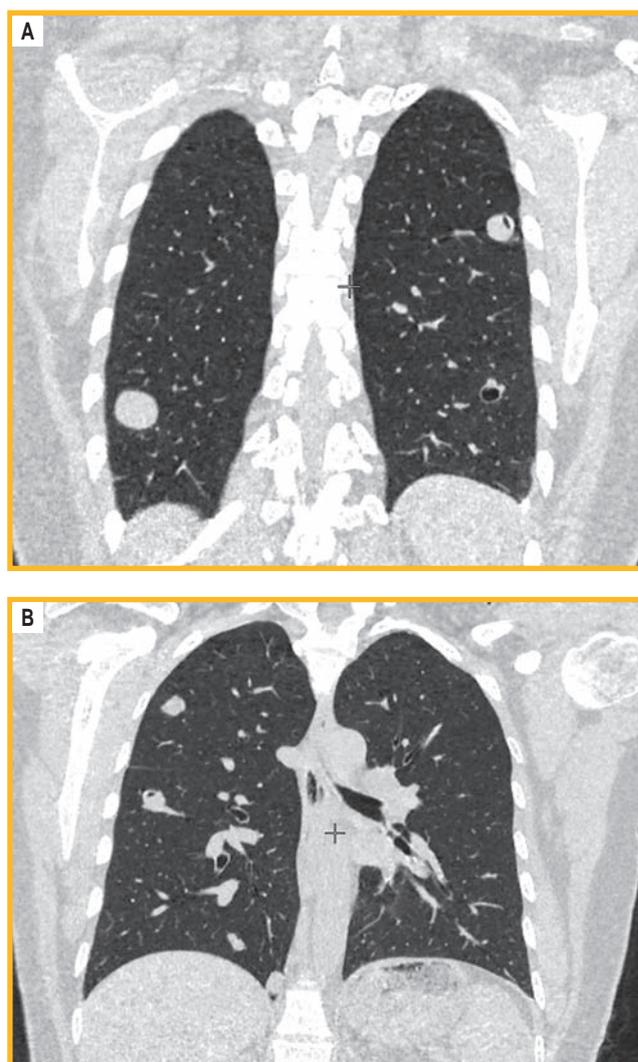


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких (фронтальная плоскость). Новообразования в правом и левом легком с формирующимися полостями

Figure 1. Computed tomography of the lungs (frontal plane). Neoplasms in the right and left lungs with forming cavities

В стенках сосудов обнаружена экспрессия SMA, CD34, в немногочисленных разрозненных клетках – экспрессия S100 и bcl-2, в клетках эпителиальной выстилки – EMA, CK7, napsin A. Гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют ЭСС низкой степени злокачественности.

17.04.23 выполнена экстирпация матки с придатками. При гистологическом и ИГХ-исследовании матки в эндометрии выявлены такие же изменения, как и в опухолевидном образовании в легком, установлена клиническая стадия IVB.

## Обсуждение

ЭСС низкой степени злокачественности – редкая злокачественная интерстициальная опухоль, которая часто возникает у женщин в возрасте 40–55 лет [7]. ЭСС низкой степени злокачественности представляет собой инертную опухоль с медленным ростом и благоприятным прогнозом [8].

По данным *D. Denschlag et al.* (2019), факторами риска развития СМ являются предшествующая лучевая терапия, особенно на область таза (саркома может

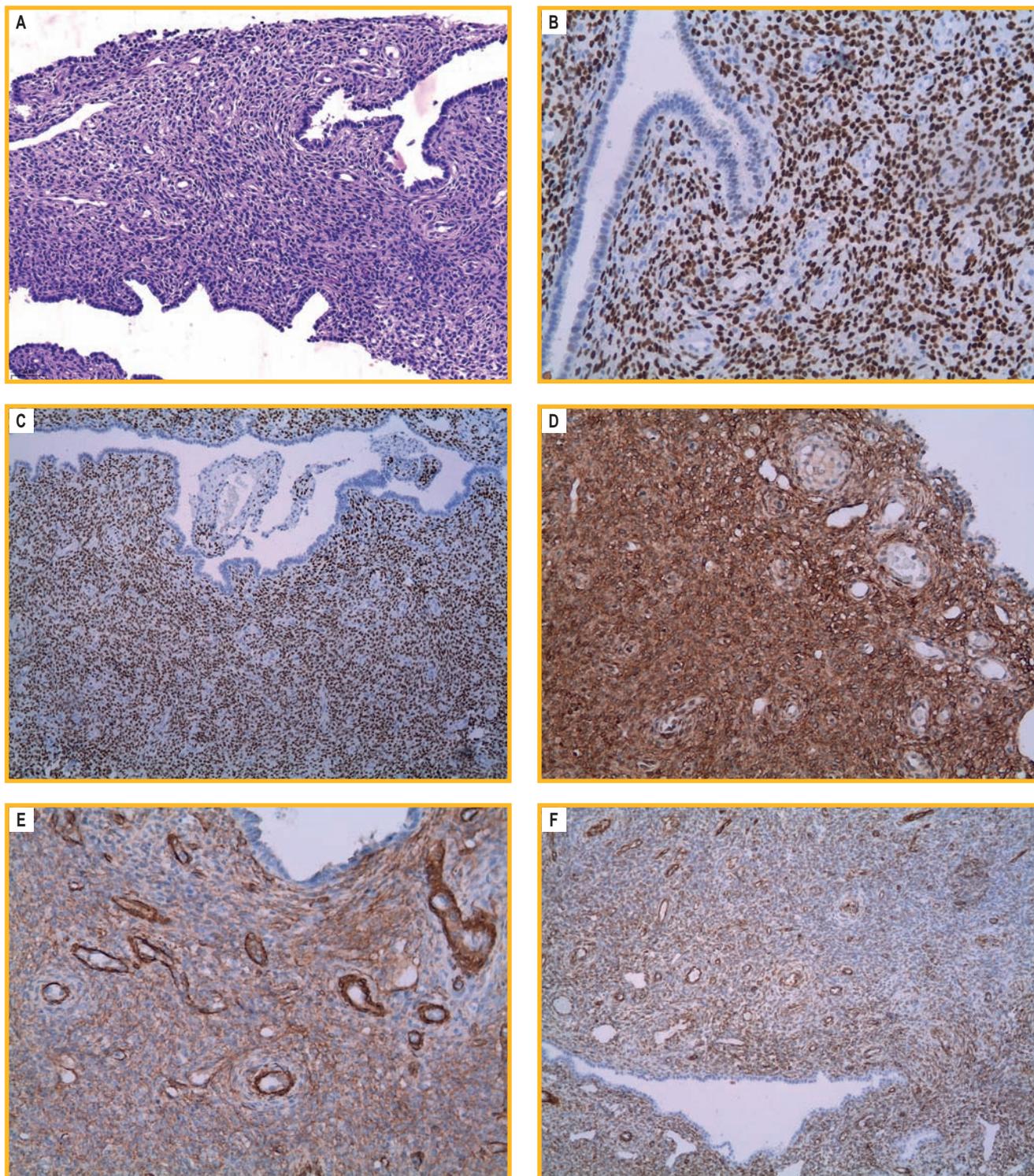


Рис. 2. Метастаз эндометриальной стромальной саркомы в легком: А – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; иммуногистохимическая реакция: В – рецепторы эстрогена,  $\times 400$ ; С – рецепторы прогестерона,  $\times 100$ ; D – CD10,  $\times 200$ ; E – кальдесмон,  $\times 200$ ; F – виментин,  $\times 100$

Figure 2. Metastasis of stromal endometrial sarcoma in the lung: A, hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; immunohistochemical reaction: B, estrogen receptors,  $\times 400$ ; C, progesterone receptors,  $\times 100$ ; D, CD10,  $\times 200$ ; E, caldesmon,  $\times 200$ ; F, vimentin,  $\times 100$

развиваться в течение 5–25 лет после облучения), раса (СМ вдвое чаще встречается среди афроамериканцев), лечение рака молочной железы препаратом тамоксифен [9, 10].

У пациенток с ЭСС низкой степени злокачественности в 30–50 % наблюдений на момент установления диагноза выявлено внematочное распространение

опухоли [11]. Отдаленные метастазы могут развиваться даже в случае резекции первичной опухоли, а наиболее частой (7–28 %) локализацией отдаленных метастазов являются легкие, чаще – левое [12].

Метастазы ЭСС низкой степени злокачественности в легких могут проявляться в виде различных паттернов на КТ ОГК, что может вызвать трудности

при установлении диагноза [8–12]. Клинических исследований немного, а данные о легочных метастазах ЭСС низкой степени злокачественности крайне ограничены [13]. В приведенном наблюдении отмечено двустороннее поражение легких в виде солидных округлых очагов, в некоторых обнаружены полостные образования, вероятнее всего, представленные расширенными воздухоносными путями.

Механизм развития СМ до конца неизвестен и является предметом клинических исследований в области генетики и морфологии [14]. Опухоли стромы эндометрия являются результатом гетерогенных хромосомных мутаций. Однако запускаются эти мутации неслучайно – в процесс часто вовлекаются короткие плечи хромосом 6 и 7. Считается, что генетические транслокации с участием нескольких хромосом и образующиеся в результате белки участвуют в патогенезе ЭСС [15].

В  $2/3$  случаев развитие ЭСС низкой степени злокачественности обусловлено мутацией генов семейства поликомб, наиболее распространенным из которых является *JAZF1-SUZ12* [16].

Предоперационная диагностика остается на сегодняшний день непростой задачей. Результаты УЗИ и КТ органов малого таза не всегда позволяют поставить диагноз, поскольку нет четких диагностических критериев. По данным *M. Skorstad et al.* (2016), за период 2000–2012 гг. в 52,4 % случаев СМ диагностирована лишь после операции по удалению миомы матки [17]. Однако по данным специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина», совпадение послеоперационного диагноза с данными ультразвуковой КТ для ЭСС составляет 85 % [18].

Поскольку ЭСС низкой степени злокачественности является редко встречающейся опухолью, клинические данные относительно прогноза ограничены [15], течение заболевания может быть индолентным даже у пациентов с III / IV стадией, составляя около 50 %. *J. Wu et al.* (2020) приведена разработанная номограмма для определения прогноза заболевания у пациентов [19]. Факторы, влияющие на прогноз заболевания, включают в себя клинико-морфологические и демографические данные, а также семейное положение. По данным литературы, метастазы ЭСС в легких существенным образом не влияют на прогноз заболевания. Хотя отдаленные рецидивы могут возникнуть спустя десятилетия после выявления первичной ЭСС низкой степени злокачественности, результаты наблюдений свидетельствуют о том, что развитие легочных метастазов имеет незначительное влияние на выживаемость пациентов [20, 21].

## Заключение

У пациентки 37 лет диагностирована ЭСС низкой степени злокачественности. Особенность представленного наблюдения заключается в том, что заболевание диагностировано по результатам гистологического

исследования метастаза в легком. По результатам ИГХ-исследования определен гистологический вариант опухоли и рекомендовано хирургическое лечение первичной опухоли, выполненное в дальнейшем. Прогноз заболевания остается неясным.

## Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина; 1989.
2. Reed N., Green J. A., Gershenson D. M et al. Rare and uncommon gynecological cancers: a clinical guide. Springer; 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-13492-0.
3. Rodriguez A. M., Zeybek B., Asoglu M. R. et al. Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 197: 31–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.009.
4. Thiel F.C., Halmen S. Low grade endometrial stromal sarcoma a review. *Oncol. Res. Treat.* 2018; 41 (11): 68792. DOI: 10.1159/000494225.
5. Conklin C.M., Longacre T.A. Endometrial stromal tumors: The new WHO classification. *Adv. Anat. Pathol.* 2014; 21 (6): 383–393. DOI: 10.1097/pap.0000000000000046.
6. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145 (Suppl. 1): 1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
7. Xue W.C., Cheung A.N. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25 (6): 719–732. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.07.004.
8. Oliva E., Clement P.B., Young R.H. Endometrial stromal tumors: An update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7 (5): 257–281. DOI: 10.1097/00125480-200007050-00001.
9. Denschlag D., Ackermann S., Battista V.J. et al. Sarcoma of the uterus: Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k level, AWMF register number 015/074, February 2019). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79 (10): 1043–1060. DOI: 10.1055/a-0882-4116.
10. Урманчиева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия. *Практическая онкология.* 2004; 5 (1): 41–48. Доступно на: [https://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh017/06.pdf](https://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh017/06.pdf)
11. Ashraf-Ganjoei T., Behtash N., Shariat M. et al. Low grade endometrial stromal sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 50. DOI: 10.1186/1477-7819-4-50.
12. Aubry M.C., Myers J.L., Colby T.V. et al. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am. J. Surg Pathol.* 2002; 26 (4): 440–449. DOI: 10.1097/0000478-200204000-00005.
13. Xu Y., Liang Z.X., Guo J.T. et al. Cystic and solitary nodular pulmonary metastases in a patient with low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report and literature review. *Oncol. Lett.* 2019; 18 (2): 1133–1144. DOI: 10.3892/ol.2019.10409.
14. Crum C.P., Quick C.M., Lairy A.P. et al. Gynecologic and Obstetric Pathology: High Yield Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2016. Available at: [https://books.google.ru/books/about/Gynecologic\\_and\\_Obstetric\\_Pathology\\_E\\_Bo.html?id=5o6bBgAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.ru/books/about/Gynecologic_and_Obstetric_Pathology_E_Bo.html?id=5o6bBgAAQBAJ&redir_esc=y)
15. Hoffman B.L., Schorge J.O., Halvorson L.M. et al., eds. Williams Gynecology. 4<sup>th</sup> Edn. McGraw Hill Medical; 2020. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2658>
16. Panagopoulos I., Micci F., Thorsen J. et al. Novel fusion of MYST/ Esa1-associated factor 6 and PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e39354. DOI: 10.1371/journal.pone.0039354.
17. Skorstad M., Kent A., Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma: a nationwide cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016; 95 (11): 1228–1234. DOI: 10.1111/aogs.13008.
18. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008. *Вестник РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН.* 2010; 21 (2, Прил. 1): 87–117. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/smertn>

nost-naseleniya-rossii-i-stran-sng-ot-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-v-2008-g/viewer

19. Wu J., Zhang H., Li L. et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Cancer Commun. (Lond.)*. 2020; 40 (7): 301–312. DOI: 10.1002/cac2.12067.
20. Norris H.J., Taylor H.B. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*. 1966; 19 (6): 755–766. DOI: 10.1002/1097-0142(196606)19:6<755::aid-cn-cr2820190604>3.0.co;2-u.
21. Piver M.S., Rutledge F.N., Copeland L. et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64 (2): 173–178. Available at: [https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1984/08000/uterine\\_endolymphatic\\_stromal\\_myosis\\_\\_a.6.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1984/08000/uterine_endolymphatic_stromal_myosis__a.6.aspx)

Поступила: 15.12.23

Принята к печати: 24.04.24

## References

1. Bohman Ja.V. [Guide to Oncogynecology]. Leningrad: Meditsina; 1989 (in Russian).
2. Reed N., Green J. A., Gershenson D. M et al. Rare and uncommon gynecological cancers: a clinical guide. Springer; 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-13492-0.
3. Rodriguez A. M., Zeybek B., Asoglu M. R. et al. Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 197: 31–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.009.
4. Thiel F.C., Halmen S. Low grade endometrial stromal sarcoma a review. *Oncol. Res. Treat.* 2018; 41 (11): 68792. DOI: 10.1159/000494225.
5. Conklin C.M., Longacre T.A. Endometrial stromal tumors: The new WHO classification. *Adv. Anat. Pathol.* 2014; 21 (6): 383–393. DOI: 10.1097/pap.000000000000046.
6. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145 (Suppl. 1): 1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
7. Xue W.C., Cheung A.N. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25 (6): 719–732. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.07.004.
8. Oliva E., Clement P.B., Young R.H. Endometrial stromal tumors: An update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7 (5): 257–281. DOI: 10.1097/00125480-200007050-00001.
9. Denschlag D., Ackermann S., Battista V.J. et al. Sarcoma of the uterus: Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k level, AWMF register number 015/074, February 2019). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79 (10): 1043–1060. DOI: 10.1055/a-0882-4116.
10. Urmancheeva A.F. [Drug therapy for endometrial cancer]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (1): 41–48. Available at: [https://www.rosencoweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh017/06.pdf](https://www.rosencoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh017/06.pdf) (in Russian).
11. Ashraf-Ganjoei T., Behtash N., Shariat M. et al. Low grade endometrial stromal sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 50. DOI: 10.1186/1477-7819-4-50.
12. Aubry M.C., Myers J.L., Colby T.V. et al. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (4): 440–449. DOI: 10.1097/00000478-200204000-00005.
13. Xu Y., Liang Z.X., Guo J.T. et al. Cystic and solitary nodular pulmonary metastases in a patient with low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report and literature review. *Oncol. Lett.* 2019; 18 (2): 1133–1144. DOI: 10.3892/ol.2019.10409.
14. Crum C.P., Quick C.M., Laury A.P. et al. Gynecologic and Obstetric Pathology: High Yield Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2016. Available at: [https://books.google.ru/books/about/Gynecologic\\_and\\_Obstetric\\_Pathology\\_E\\_Bo.html?id=5o6bBgAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.ru/books/about/Gynecologic_and_Obstetric_Pathology_E_Bo.html?id=5o6bBgAAQBAJ&redir_esc=y)
15. Hoffman B.L., Schorge J.O., Halvorson L.M. et al., eds. Williams Gynecology. 4<sup>th</sup> Edn. McGraw Hill Medical; 2020. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2658>
16. Panagopoulos I., Micci F., Thorsen J. et al. Novel fusion of MYST/ Esa1-associated factor 6 and PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39354. DOI: 10.1371/journal.pone.0039354.
17. Skorstad M., Kent A., Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma: a nationwide cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016; 95 (11): 1228–1234. DOI: 10.1111/aogs.13008.
18. Davydov M.I., Aksel' E.M. [Mortality of the population of Russia and the CIS countries from malignant neoplasms in 2008]. *Vestnik RONTs imeni N.N.Blokhina RAMN.* 2010; 21 (2, Suppl. 1): 87–117. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/smertnost-naseleniya-rossii-i-stran-sng-ot-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-v-2008-g/viewer> (in Russian).
19. Wu J., Zhang H., Li L. et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Cancer Commun. (Lond.)*. 2020; 40 (7): 301–312. DOI: 10.1002/cac2.12067.
20. Norris H.J., Taylor H.B. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*. 1966; 19 (6): 755–766. DOI: 10.1002/1097-0142(196606)19:6<755::aid-cn-cr2820190604>3.0.co;2-u.
21. Piver M.S., Rutledge F.N., Copeland L. et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64 (2): 173–178. Available at: [https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1984/08000/uterine\\_endolymphatic\\_stromal\\_myosis\\_\\_a.6.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1984/08000/uterine_endolymphatic_stromal_myosis__a.6.aspx)

Received: December 15, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Самсонова Мария Викторовна** — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»; врач патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Mariya V. Samsonova**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City"; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Мержоева Замира Магомедовна** — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 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.: (936) 204-61-71; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Zamira M. Merzhoeva**, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, University Clinical Hospital No.4, 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.: (936) 204-61-71; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (925) 122-61-81; e-mail: berikhanov\_z\_g@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

**Zelimkhan G.-M. Berikhanov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Surgery No.2, 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.: (925) 122-61-81; e-mail: berikhanov\_z\_g@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

**Прошкина Анна Александровна** — аспирант 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.: (915) 469-27-71; e-mail: proshkina\_a\_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)

**Anna A Proshkina**, Postgraduate Student, 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.: (915) 469-27-71; e-mail: proshkina\_a\_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)

**Беляков Михаил Михайлович** — заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 852-31-97;

e-mail: mikhailbelyakov@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2394-2503>)

**Mikhail M. Belyakov**, Head of the Pathology Department, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel: (916) 852-31-97; e-mail: mikhailbelyakov@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2394-2503>)

**Черняев Андрей Львович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; врач патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 359-93-17; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

**Andrey L. Cherniaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel.: (916) 359-93-17; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

#### Участие авторов

**Самсонова М.В.** — написание статьи, редактирование

**Мержоева З.М.** — обработка материала

**Берикханов З.Г.-М.** — сбор и обработка клинического материала

**Прошкина А.А.** — обработка клинического материала

**Беляков М.М.** — проведение иммуногистохимического исследования, анализ материала

**Черняев А.Л.** — написание статьи, редактирование

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

**Samsonova M.V.** — article writing, editing

**Merzhoeva Z.M.** — material processing

**Berikhanov Z.G.-M.** — collection and processing of the clinical material

**Proshkina A.A.** — processing of the clinical material

**Belyakov M.M.** — carrying out immunohistochemical assay, analysis of the material

**Chernyaev A.L.** — article writing, editing

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

# Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких у взрослых

Г.Е.Баймаканова<sup>1</sup>, Н.Д.Кириченко<sup>1</sup>, Н.С.Карнаухов<sup>1</sup>, Е.М.Коляго<sup>1</sup>, О.Н.Бродская<sup>2</sup> ✉, И.Н.Бутюгина<sup>3, 4</sup>, Д.Ю.Грипас<sup>2</sup>, С.К.Уколова<sup>2</sup>

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

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

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

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

## Резюме

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

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

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

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

© Баймаканова Г.Е. и соавт., 2024

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

## Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in adults

Gulsara E. Baimakanova<sup>1</sup>, Natalia D. Kirichenko<sup>1</sup>, Nikolai S. Karnaukhov<sup>1</sup>, Elena M. Kolyago<sup>1</sup>, Olga N. Brodskaya<sup>2</sup> ✉, Irina N. Butyugina<sup>3, 4</sup>, Daria Yu. Gripas<sup>2</sup>, Sofia K. Ukolova<sup>2</sup>

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

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

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

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

## Abstract

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

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

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

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

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

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

© Baimakanova G.E. et al., 2024

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

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

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

### Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 55 лет (индекс массы тела — 32,9 кг / м<sup>2</sup>) поступила в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на малопродуктивный кашель и одышку, которая привела к снижению толерантности к физическим нагрузкам.

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

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — 48 %<sub>долж.</sub>;
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 60 %<sub>долж.</sub>;
- ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ — 67 %<sub>долж.</sub>;
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>) — 75 %<sub>долж.</sub>;
- соотношение DL<sub>CO</sub> и альвеолярного объема (V<sub>a</sub>) — 115 %<sub>долж.</sub>

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

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

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

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

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

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

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

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

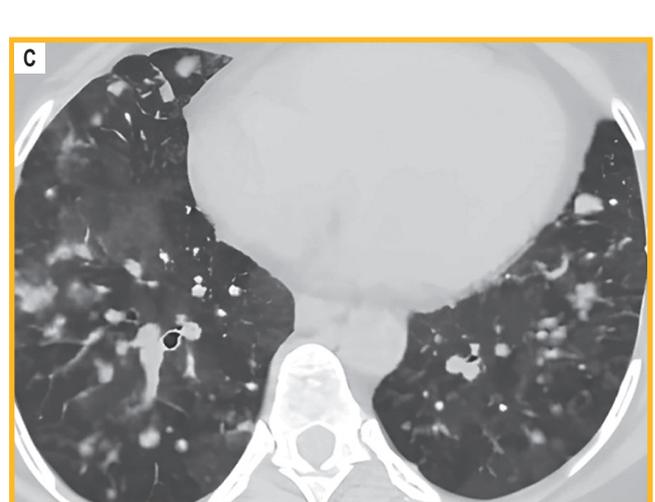
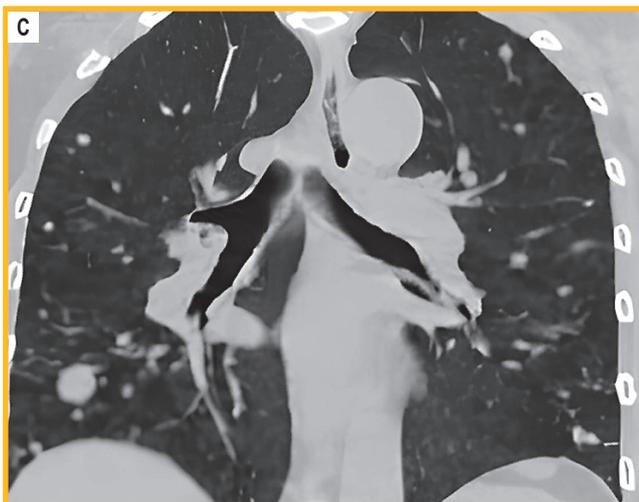
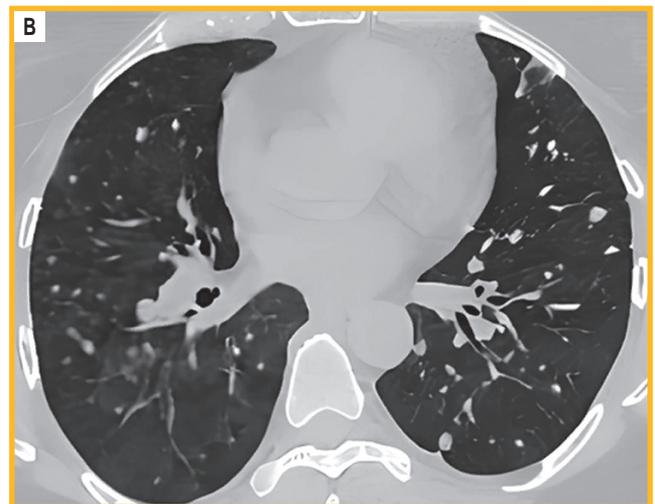
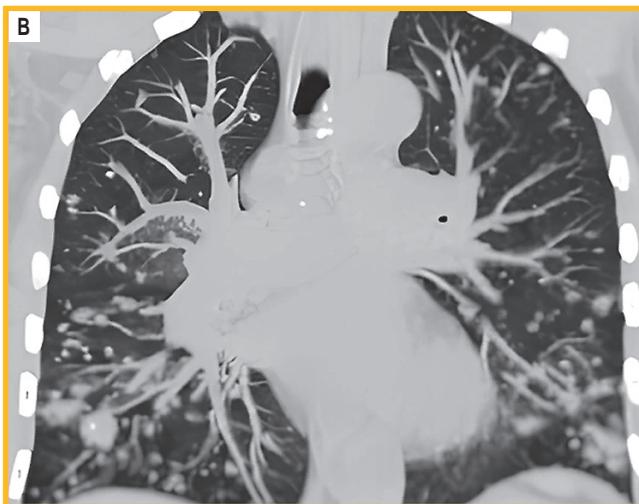
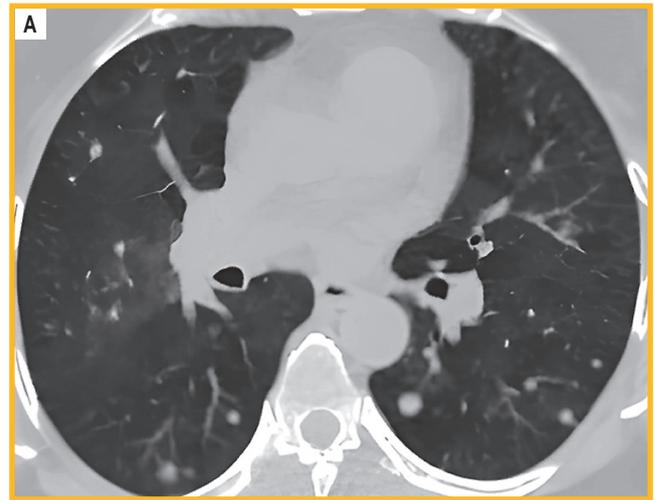
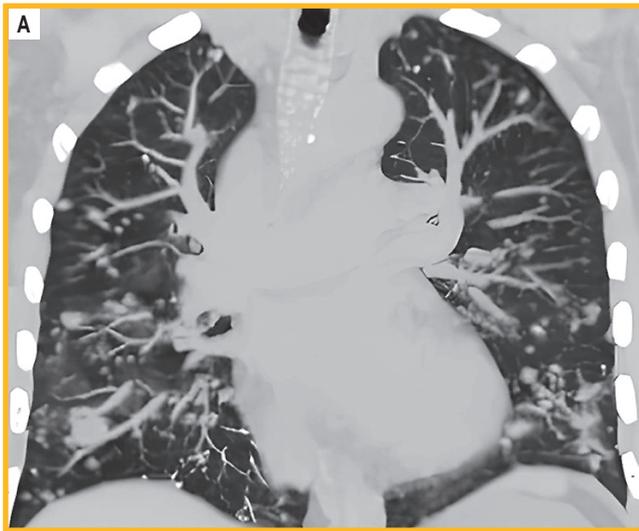


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (фронтальная плоскость; А, В – режим МІР): картина множественных, округлой формы, мягкой тканой плотности объемных образований размером от 0,5 до 1,3 см во всех отделах легких и незначительная мозаичная воздушность

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

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

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

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

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

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

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

Исследование газов артериальной крови на воздухе в покое:

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

Исследование ФВД:

- ОФВ<sub>1</sub> – 0,62 л (29 %<sub>дож.</sub>);
- ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ – 77,5 %<sub>дож.</sub>
- ЖЕЛ – 0,80 л (32 %<sub>дож.</sub>)
- ФЖЕЛ – 0,80 л (31 %<sub>дож.</sub>);
- проба с сальбутамолом – отрицательная.

Данные КТ ОГК представлены на рис. 3.

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

Результаты исследования биопсийного материала представлены на рис. 4.

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

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании клетки узловых структур экспрессировали цитокератиновые моноклональные антитела (panCK) (выраженная цитоплазматическая реакция), *chromogranin A* (выраженная цитоплазматическая реакция), *synaptophysin* (выраженная цитоплазматическая реакция) (см. рис. 4В, С), антитела к тиреоидному фактору транскрипции-1 (ТТФ1) (слабовыраженная ядерная реакция в отдельных клетках) и не экспрессировали p40, CD68. Маркер пролиферативной активности (Ki-67) позитивен менее чем в 1 % клеток (см. рис. 4Д).

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

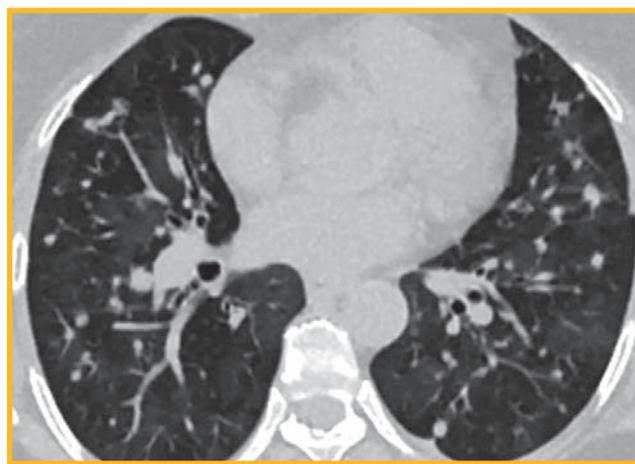


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальная плоскость): в обоих легких на фоне мозаичной воздушности определяются множественные центрилобулярные и перилимфатические округлые очаги с четкими неровными контурами размером 2–15 мм (без динамики), в т. ч. сливающиеся, некоторые из них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

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

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

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

## Обсуждение

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

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

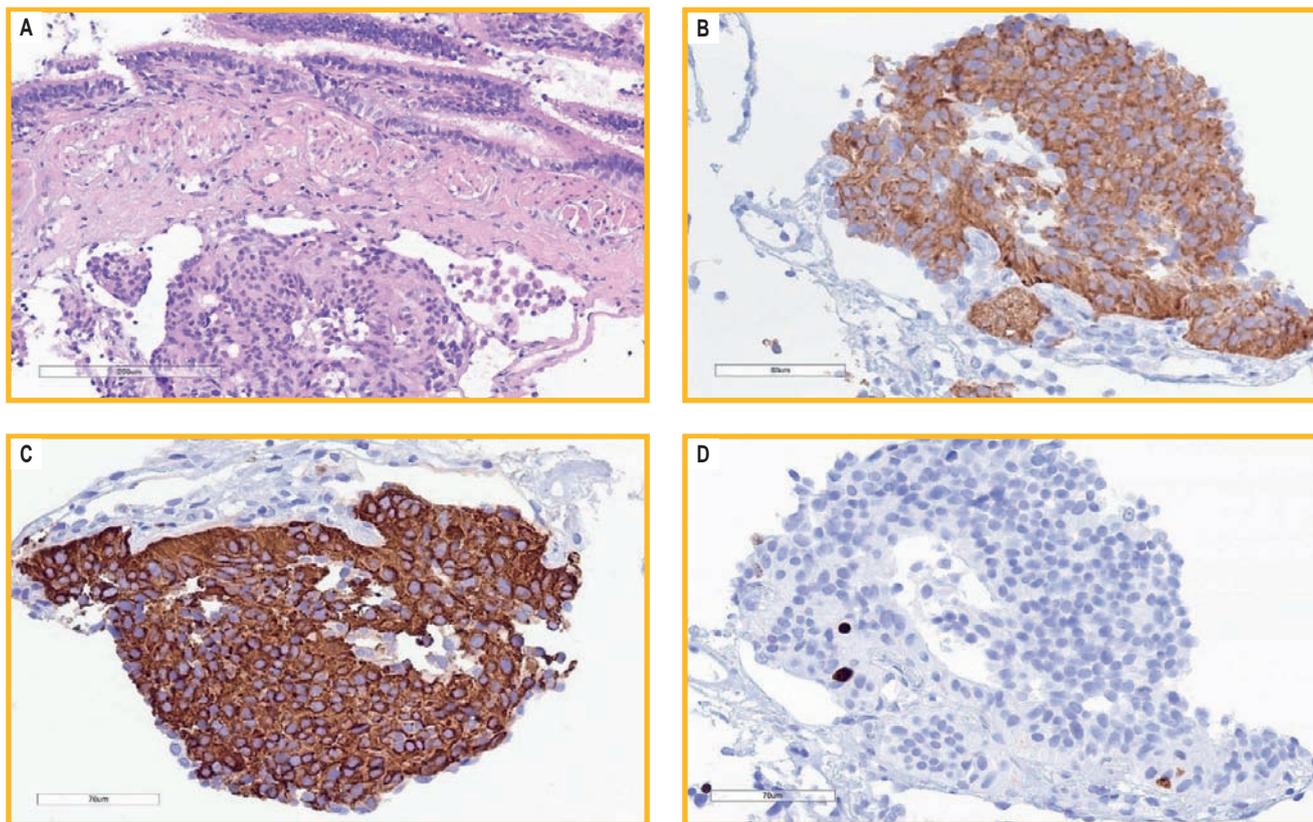


Рис. 4. Морфологическое исследование криобиоптата долевого бронха (автор – Карнаухов Н.С.): А – гистологическое строение одного из узелков; окраска гематоксилином / эозином;  $\times 200$ ; В – иммуногистохимическое исследование с антителами к синаптофизину;  $\times 250$ ; С – иммуногистохимическое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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагноз ДИГНКЛ должен быть подтвержден данными морфологического исследования.

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

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

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

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

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

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

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

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

*B.P.Little et al.* также выявлено, что у пациентов с ДИГНКЛ часто наблюдается медленное увеличение размера и количества узлов, а количество узелков в легких имеет статистически выраженную обратную корреляцию с показателем ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> [9].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Заключение

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

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

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

## Литература

- O'Brien C., Duignan J.A., Gleeson M. et al. Quantitative airway assessment of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) on CT as a novel Biomarker. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (12): 3096. DOI: 10.3390/diagnostics12123096.
- Alrajhi N.N., Paramasivam M.P., Alboukai A.A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: unusual presentation. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (2): 161–163. DOI: 10.4103/atm.ATM\_159\_18.
- Sami R., Mahzoni P., Rezaei M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in a young man with hypoxia: a case report and review of the literature. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 560–562. DOI: 10.23750/abm.v90i4.7413.
- Myint Z.W., McCormick J., Chauhan A. et al. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung.* 2018; 196 (5): 577–581. DOI: 10.1007/s00408-018-0149-z.
- Al-Toubah T., Grozinsky-Glasberg S., Strosberg J. An update on the management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021; 22 (4): 28. DOI: 10.1007/s11864-021-00828-1.
- Jin L., Wang Z., Qi X. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): e13806. DOI: 10.1097/MD.00000000000013806.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (11): 1628–1638. DOI: 10.5858/2009-0583-rar.1.
- Sun T.Y., Hwang G, Pancirer D. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2101058. DOI: 10.1183/13993003.01058-2021.
- Little B.P., Junn J.C., Zheng K.S. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 215 (6): 1312–1320. DOI: 10.2214/AJR.19.22628.
- Flint K., Ye C., Henry T.L. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with liver metastases. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (6): e228536. DOI: 10.1136/bcr-2018-228536.
- Wu Y., Zhang K., Wu W. et al. Rare diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: one case report and literature review. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9 (12): 7657–7661. DOI: 10.21037/tcr-20-1783.
- Almqvist D.R., Ernani V., Sonbol M.B. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: DIPNECH. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (4): 255–261. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000776.
- Purdy A., Ido F, Stahlnecker D. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): a case of indolent pulmonary nodules diagnosed with robotic-assisted navigational bronchoscopy. *Case Rep. Pulmonol.* 2021; 2021: 6312296. DOI: 10.1155/2021/6312296.
- Cabezón-Gutiérrez L., Khosravi-Shahi P., Palka-Kotłowska M. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review of the literature and a single-center experience. *Cureus.* 2019; 11 (9): e5640. DOI: 10.7759/cureus.5640.
- Mireskandari M., Abdirad A., Zhang Q. et al. Association of small foci of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with adenocarcinoma of the lung. *Pathol. Res. Pract.* 2013; 209 (9): 578–584. DOI: 10.1016/j.prp.2013.06.019.
- Benson R.E., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S. et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1631–1649. DOI: 10.1148/rg.336135506.
- Patané K., Lucchelli J., Fernandez M. et al. [Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia/tumorlets]. *Medicina (B. Aires)*. 2022; 82 (1): 154–158. Available at: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n1/1669-9106-medba-82-01-154.pdf> (in Spanish).
- Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J. Comput. Assis. Tomogr.* 2002; 26 (2): 180–184. DOI: 10.1097/00004728-200203000-00003.
- Simon M., Simon I., Tent P.A. et al. Cryobiopsy in lung cancer diagnosis – a literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (4): 393. DOI: 10.3390/medicina57040393.
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Трансбронхиальная криобиопсия легкого. *Практическая пульмонология.* 2018; (1): 69–72. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2018\\_69.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_69.pdf)
- Ramirez R.A., Cass A.S., Das S. et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. *Transl. Lung Cancer Res.* 2022; 11 (12): 2567–2587. DOI: 10.21037/tlcr-22-415.
- Sauer R., Griff S., Blau A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2017; 11 (1): 95. DOI: 10.1186/s13256-017-1254-y.
- Alves A.P., Barroso A., Dias M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a clinical case. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (3): 001422. DOI: 10.12890/2020\_001422.
- Marcelis S., Snoeckx A., Jerjir N. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): an underrecognized cause of multiple lung nodules and mosaic perfusion pattern. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106 (1): 103. DOI: 10.5334/jbsr.2918.

Поступила: 26.05.23  
Принята к печати: 17.10.23

## References

- O'Brien C., Duignan J.A., Gleeson M. et al. Quantitative airway assessment of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) on CT as a novel Biomarker. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (12): 3096. DOI: 10.3390/diagnostics12123096.
- Alrajhi N.N., Paramasivam M.P., Alboukai A.A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: unusual presentation. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (2): 161–163. DOI: 10.4103/atm.ATM\_159\_18.
- Sami R., Mahzoni P., Rezaei M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia in a young man with hypoxia: a case report and review of the literature. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 560–562. DOI: 10.23750/abm.v90i4.7413.
- Myint Z.W., McCormick J., Chauhan A. et al. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung.* 2018; 196 (5): 577–581. DOI: 10.1007/s00408-018-0149-z.
- Al-Toubah T., Grozinsky-Glasberg S., Strosberg J. An update on the management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Curr. Treat. Options Oncol.* 2021; 22 (4): 28. DOI: 10.1007/s11864-021-00828-1.
- Jin L., Wang Z., Qi X. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): e13806. DOI: 10.1097/MD.00000000000013806.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (11): 1628–1638. DOI: 10.5858/2009-0583-rar.1.
- Sun T.Y., Hwang G, Pancirer D. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progres-

- sion to carcinoid tumour. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2101058. DOI: 10.1183/13993003.01058-2021.
9. Little B.P., Junn J.C., Zheng K.S. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 215 (6): 1312–1320. DOI: 10.2214/AJR.19.22628.
  10. Flint K., Ye C., Henry T.L. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with liver metastases. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (6): e228536. DOI: 10.1136/bcr-2018-228536.
  11. Wu Y., Zhang K., Wu W. et al. Rare diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: one case report and literature review. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9 (12): 7657–7661. DOI: 10.21037/tcr-20-1783.
  12. Almqvist D.R., Ernani V., Sonbol M.B. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: DIPNECH. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (4): 255–261. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000776.
  13. Purdy A., Ido F., Stahlnecker D. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): a case of indolent pulmonary nodules diagnosed with robotic-assisted navigational bronchoscopy. *Case Rep. Pulmonol.* 2021; 2021: 6312296. DOI: 10.1155/2021/6312296.
  14. Cabezon-Gutiérrez L., Khosravi-Shahi P., Palka-Kotłowska M. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review of the literature and a single-center experience. *Cureus.* 2019; 11 (9): e5640. DOI: 10.7759/cureus.5640.
  15. Mireskandari M., Abdirad A., Zhang Q. et al. Association of small foci of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) with adenocarcinoma of the lung. *Pathol. Res. Pract.* 2013; 209 (9): 578–584. DOI: 10.1016/j.prp.2013.06.019.
  16. Benson R.E., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S. et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1631–1649. DOI: 10.1148/rg.336135506.
  17. Patané K., Lucchelli J., Fernandez M. et al. [Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia/tumorlets]. *Medicina (B. Aires).* 2022; 82 (1): 154–158. Available at: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n1/1669-9106-medba-82-01-154.pdf> (in Spanish).
  18. Lee J.S., Brown K.K., Cool C., Lynch D.A. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J. Comput. Assis. Tomogr.* 2002; 26 (2): 180–184. DOI: 10.1097/00004728-200203000-00003.
  19. Simon M., Simon I., Tent P.A. et al. Cryobiopsy in lung cancer diagnosis – a literature review. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (4): 393. DOI: 10.3390/medicina57040393.
  20. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. [Transbronchial lung cryobiopsy]. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2018; (1): 69–72. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2018\\_69.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2018_69.pdf) (in Russian).
  21. Ramirez R.A., Cass A.S., Das S. et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. *Transl. Lung Cancer Res.* 2022; 11 (12): 2567–2587. DOI: 10.21037/tlcr-22-415.
  22. Sauer R., Griff S., Blau A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2017; 11 (1): 95. DOI: 10.1186/s13256-017-1254-y.
  23. Alves A.P., Barroso A., Dias M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a clinical case. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (3): 001422. DOI: 10.12890/2020\_001422.
- Marcelis S., Snoeckx A., Jerjir N. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): an underrecognized cause of multiple lung nodules and mosaic perfusion pattern. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106 (1): 103. DOI:

Received: May 26, 2023

Accepted for publication: October 17, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Участие авторов

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

**Кириченко Н.Д.** — сбор и обработка материала

**Карнаухов Н.С.** — сбор и обработка материала

**Коляго Е.М.** — сбор и обработка материала

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

**Бутюгина И.А.** — сбор и обработка материала

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

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

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

#### Authors Contribution

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

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

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

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

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

**Butyugina I.N.** — collection and processing of the material

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

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

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

# Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19

Е.В.Резник<sup>1-3</sup> ✉, М.Д.Яровой<sup>1</sup>, Ш.М.Умаханова<sup>1</sup>, С.Н.Маршала<sup>1,2</sup>, А.П.Смирнов<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Акционерное общество «Группа Компаний МЕДСИ», 123242, Россия, Москва, ул. Красная Пресня, 16

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»: 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, 42

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»: 119633, Россия, Москва, Солнцевский проспект, 11А

## Резюме

Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) — заболевание, поражающее преимущественно иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее клинически значимым возбудителем является *Aspergillus fumigatus* (около 90 %). К группе риска относятся больные первичными и вторичными иммунодефицитами, в т. ч. лица, получающие иммуносупрессивную терапию, онкологические пациенты. Однако в последнее время появились данные о поражении этим возбудителем лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). **Целью** работы явилась демонстрация возможности развития ИАЛ после перенесенной НКИ у пациента, не принадлежавшего к общепринятым группам риска и не получающего иммуносупрессивную терапию. **Заключение.** У пациентов, перенесших НКИ, существует риск развития ИАЛ, поэтому важно исключать это заболевание при наличии у пациентов этой группы затяжных пневмоний, не отвечающих на стандартную терапию.

**Ключевые слова:** аспергиллез, инвазивный аспергиллез легких, COVID-19, новая коронавирусная инфекция.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с требованиями *Good Clinical Practice (GCP)*.

© Резник Е.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Резник Е.В., Яровой М.Д., Умаханова Ш.М., Маршала С.Н., Смирнов А.П. Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 569–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-569-575

# Invasive pulmonary aspergillosis after COVID-19

E.V.Reznik<sup>1-3</sup> ✉, M.D.Iarovi<sup>1</sup>, Sh.M.Umakhanova<sup>1</sup>, S.N.Marshala<sup>1,2</sup>, A.P.Smirnov<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”, ul. Krasnaya Presnya 16, Moscow, 123242, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva, Moscow Health Department”: ul. Lobachevskogo 42, Moscow, 119415, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinic No.212, Moscow Health Department”: Solntsevskiy prospekt 11A, Moscow, 119633, Russia

## Abstract

Invasive aspergillosis is a disease that occurs mostly in people with a compromised immune system. The most important pathogen is *Aspergillus fumigatus* (it accounts for about 90% of the patients). The risk group includes patients who have primary and secondary immunodeficiencies, people receiving immunosuppressive therapy, cancer patients, etc. However, the incidence of this disease among COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) patients have been reported recently. **The aim** of our work is to present a patient with invasive aspergillosis after COVID-19 who was not in a standard risk group and did not receive immunosuppressive therapy. **Conclusion.** Patients who had COVID-19 are under a risk of developing invasive pulmonary aspergillosis. Therefore, it is important to exclude this disease in a patient with prolonged pneumonia that does not respond to standard therapy.

**Key words:** aspergillosis, invasive pulmonary aspergillosis, COVID-19, new coronavirus disease.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

**Ethical expertise.** The study was conducted in accordance with GCP (Good Clinical Practice) requirements.

© Reznik E.V. et al., 2024

For citation: Reznik E.V., Iarovi M.D., Umakhanova Sh.M., Marshala S.N., Smirnov A.P. Invasive pulmonary aspergillosis after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 569–575 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-569-575

Около 1,6 млн человек ежегодно погибают от заболеваний грибковой этиологии. *Aspergillus spp.* на сегодняшний день остаются самыми распространенными возбудителями грибковых инфекций у человека. *Aspergillus* – род сапрофитных микроорганизмов, обитающих практически везде: в воздухе помещений, окружающей среде, в т. ч. почве и растениях [1]. Наиболее клинически значимыми видами являются *Aspergillus fumigatus* (около 90 % случаев аспергиллеза), а также *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus* и *A. versicolor* [2].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2022) грибковые инфекции признаны проблемой глобального здравоохранения, при этом *A. fumigatus* включен в группу с наивысшим критическим приоритетом [3].

Аспергиллез – заболевание, поражающее преимущественно иммунокомпрометированных пациентов. К ним относятся больные первичными и вторичными иммунодефицитами, в т. ч. лица, получающие иммуносупрессивную терапию, онкологические больные и др. Самым распространенным путем заражения является воздушно-капельный, поэтому чаще всего возникает инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) [1].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования выявлена зависимость между имеющейся у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) инфекцией и развитием ИАЛ. Данное заболевание развилось у 76 из 509 пациентов. Повышенный риск заражения аспергиллами связан с нарушением целостности эпителия дыхательных путей, возникшим из-за воздействия SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2*), что усиливает инвазию микроскопических грибов [4].

Целью работы явилась демонстрация возможности развития ИАЛ после перенесенной НКИ у пациента, не принадлежащего к общепринятым группам риска и не получавшего иммуносупрессивную терапию.

## Клиническое наблюдение

Пациентка 30 лет обратилась с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, возникающие на высоте вдоха, при активных движениях, повышение температуры до 37,0 °С, малопродуктивный кашель с отделением желто-оранжевой мокроты.

**Анамнез заболевания.** За 2 нед. до обращения перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в виде ринофарингита, после чего появились указанные жалобы. Самостоятельно не лечилась. В анамнезе – железодефицитная анемия со снижением уровня гемоглобина до 100–115 г/л, периодически принимает препараты железа курсами. Жилищные и санитарно-гигиенические условия нормальные.

**Данные физикального обследования при обращении.** Состояние удовлетворительное. Катаральных явлений, высыпаний на кожном покрове нет. При перкуссии грудной клетки выслушивается ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание жесткое, побочных дыхательных шумов нет, частота дыхания – 18 в минуту. Сатурация кислородом – 98 %. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 114 / 84 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 77 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, край гладкий, мягкоэластичной консистенции, безболезненный. Перитонеальные, пузырные симптомы – отрицательные. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

**Лабораторно-инструментальные обследования.** Электрокардиография: ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений – 83 в минуту, нормальное направление электрической оси сердца.

При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлена очаговая правосторонняя пневмония в SIV (рис. 1).

Антитела к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типа, суммарные антитела к вирусу гепатита С (*anti-HCV*), реакция микропреципитации на выявление антител к возбудителю сифилиса отрицательные. Маркеры вирусного гепатита В не выявлены. Результат комплексного исследования содержания иммуноглобулинов (Ig) А, -М, -G

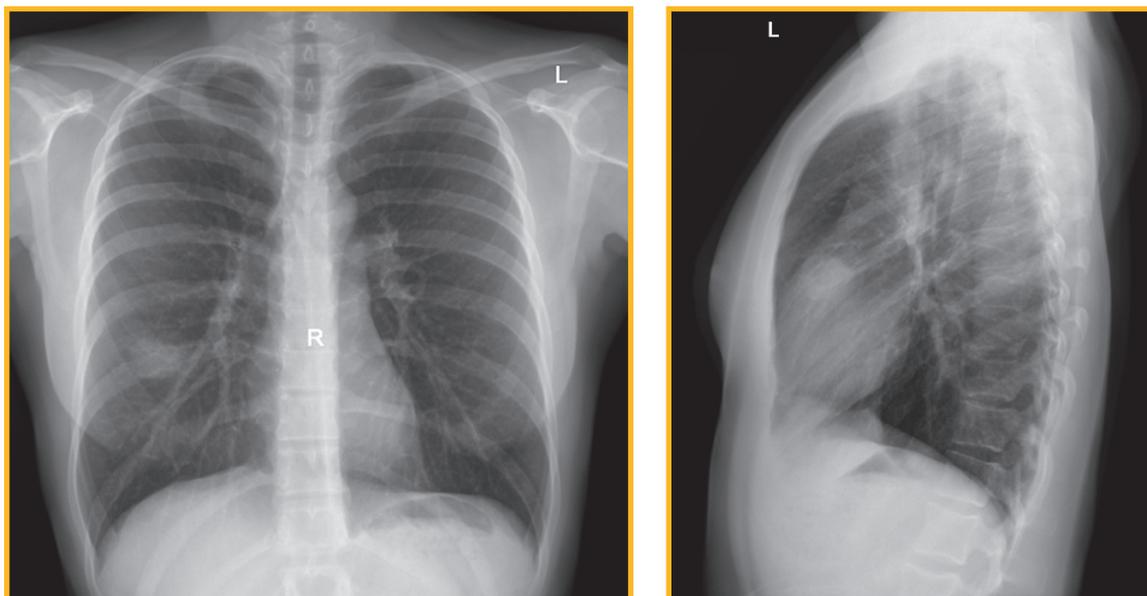


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки при первичном обращении  
Figure 1. Chest X-ray at the initial visit

в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии составил пределы референсных значений.

Уровень антител к SARS-CoV-2 к IgG > 20 норм (BAU / мл). От COVID-19 не вакцинирована.

Результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 – отрицательный.

По результатам анализа крови обращало на себя внимание повышение С-реактивного белка = 7 мг / л (норма – 0–5 мг / л), лейкоцитов –  $10 \times 10^9$  / л (норма –  $4-9 \times 10^9$  / л), абсолютного количества нейтрофилов –  $6,67 \times 10^9$  / л (норма –  $1,56-6,13 \times 10^9$  / л), снижение уровня гемоглобина до 118 г / л (норма – 120–140 г / л).

Абсолютное количество эозинофилов –  $0,23 \times 10^9$  / л (норма –  $0,02-0,3 \times 10^9$  / л), относительное количество эозинофилов – 2,3 % (норма – 0,5–5 %), относительное количество нейтрофилов – 66,2 (47–72) %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм / ч (норма – до 15 мм / ч).

Предварительно диагностирована внебольничная правосторонняя очаговая пневмония, оценка по шкале CURB-65 – 0 баллов.

С учетом предполагаемого атипичного возбудителя амбулаторно назначен кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в течение 4 дней.

При повторном визите через 7 дней значимой динамики клинической симптоматики не отмечено, сохранились жа-

лобы на кашель с небольшим количеством мокроты желто-оранжевого цвета, боли в правой половине грудной клетки, субфебрильную температуру тела (до  $37,5^\circ\text{C}$ ), периодически беспокоящую инспираторную одышку.

По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлена картина полисегментарной двусторонней пневмонии: в SIV–V сегментах средней доли правого легкого – зона консолидации легочной паренхимы, участки инфильтративных перибронхиальных изменений обоих легких, единичный участок уплотнения в SII сегменте верхней доли правого легкого, множественные фокусы инфильтрации в нижних долях легких размером  $\leq 10$  мм, более выраженные слева (рис. 2).

С учетом КТ-картины назначен левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, на фоне лечения кашель и боли в грудной клетке уменьшились.

По результатам анализа крови в динамике выявлено снижение С-реактивного белка до 3,6 мг / л (норма – 0–5 мг / л), лейкоцитов – до  $7,8 \times 10^9$  / л, СОЭ – до 4 мм / ч.

Через 3 мес. пациентка обратилась в клинику «МЕДСИ» в связи с вновь появившимся кашлем и болью в грудной клетке. По данным повторной КТ ОГК отмечена отрицательная динамика в виде увеличения ранее выявленной зоны консолидации легочной паренхимы в SIV–V сегментах средней доли правого легкого с распространением на сег-

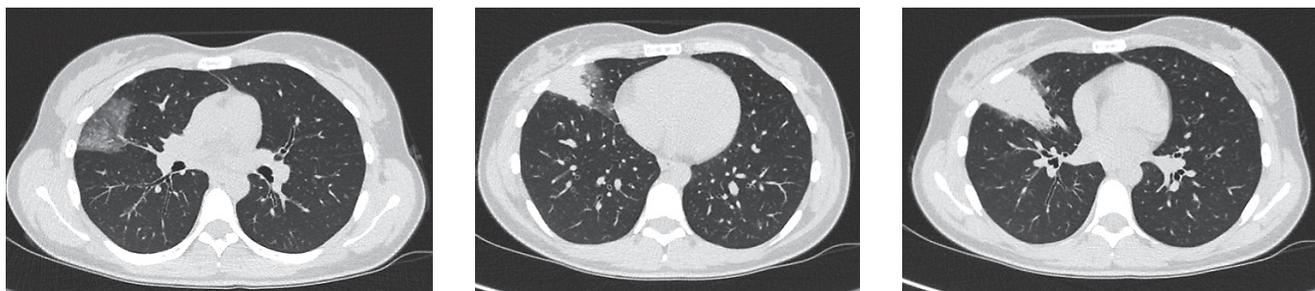


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки через 2 нед. после первичного обращения

Figure 2. Computer tomogram of the chest 2 weeks after the initial visit

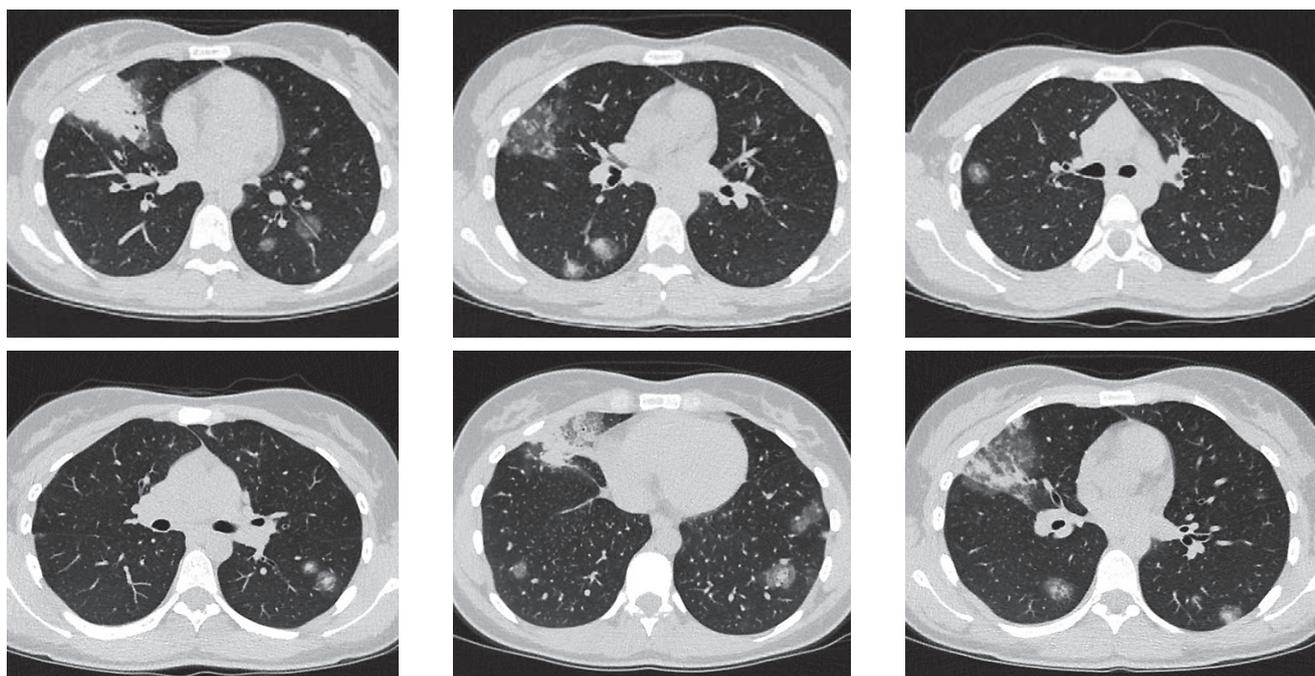


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки через 3 мес. после первичного обращения

Figure 3. Computer tomogram of the chest 3 months after the initial visit

мент нижней доли. Ранее выявленные множественные фокусы инфильтрации в обоих легких увеличились в размерах до 20 мм (ранее – до 10 мм) – появилось множество новых аналогичных фокусов инфильтрации округлой формы с достаточно четким контуром, наиболее интенсивные – в центральных отделах, очаги по типу «магового стекла» по периферии с преимущественным периваскулярным расположением (рис. 3).

С учетом сохранявшейся отрицательной динамики, несмотря на антибактериальную терапию и данные КТ-исследований, сделано предположение о грибковом генезе пневмонии.

Анализ на галактоманнан (антиген к *Aspergillus spp.*) в сыворотке крови положительный – 3,6 I (норма – < 0,5 I; I – индекс оптической плотности галактоманнана). Диагностирован аспергиллез легких. Назначен курс вориконазола по 400 мг внутривенно капельно 2 раза в день в течение 14 дней, затем вориконазол 200 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней.

Через 7 дней терапии вориконазолом получен значимый ответ – регресс кашля и боли в грудной клетке плеврального характера, улучшение общего состояния.

Через 14 дней при повторной КТ ОГК отмечена положительная динамика по сравнению с предыдущими исследованиями: регресс инфильтративных изменений легких с сохранением поствоспалительных ретикулярных участков и развитием субсегментарного ателектаза средней доли правого легкого (рис. 4).

Через 1 мес. сохранялся малопродуктивный кашель, особенно в ночное время с постепенным исчезновением симптоматики.

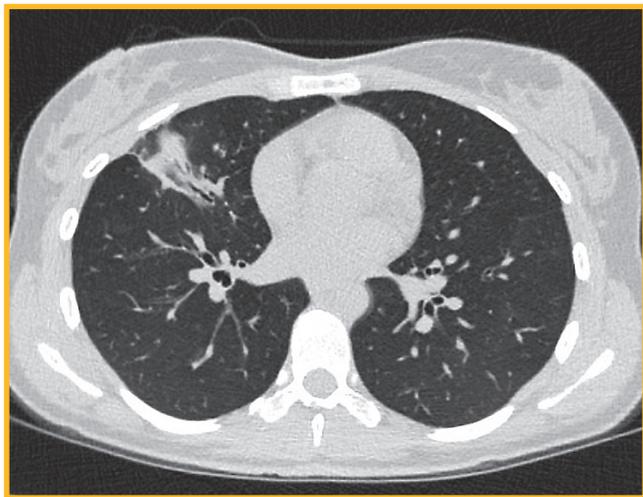


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки через 14 дней после начала терапии вориконазолом

Figure 4. Computer tomogram scan of the chest 14 days after starting voriconazole therapy

## Обсуждение

ИАЛ на сегодняшний день является довольно значимой медицинской проблемой, о чем говорит включение Центром по контролю и профилактике заболеваний США его возбудителя (азол-резистентного *Aspergillus fumigatus*) в список приоритетных угроз. Данный микроорганизм отнесен ВОЗ к «критической группе» наиболее значимых грибковых патогенов, важных для исследования и дальнейшего изуче-

ния [5]. Характерной чертой ИАЛ является развитие заболевания у иммунокомпрометированных пациентов. По данным обзора литературных источников *M.P.Ledoux* и *R.Herbrecht* ( $n \approx 10$  млн) указано, что ИАЛ развивается примерно у 3 % пациентов с нейтропенией, принимающих противоопухолевые препараты, страдающих заболеваниями печени, а также у лиц с вирусными поражениями легких [1].

Также по результатам крупных исследований показано, что 85 % случаев диагностированного ИАЛ приходится на пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или органов [1]. Еще одной группой пациентов, подверженных ИАЛ, являются больные с осложненным течением гриппа – ассоциированным с гриппом аспергиллезом легких (IAPA – *Influenza-associated pulmonary aspergillosis*) [6].

Таким образом, с учетом представленных в клиническом наблюдении клинико-лабораторно-инструментальных данных у пациентки можно предположить развитие ассоциированного с COVID-19 аспергиллеза легких.

Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) на состояние иммунитета изучено недостаточно. *E.A.Ghizlane et al.* в одноцентровом ретроспективном исследовании ( $n = 589$ ) выявлено развитие лимфоцитопении у 60,6 % пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [7].

По данным ретроспективного исследования *K.Liu et al.* ( $n = 137$ ) у пациентов с COVID-19 из провинции Хубэй (Китай, 2019) в 72,2 % случаев выявлено развитие лимфоцитопении на ранних стадиях развития НКИ [8]. Развитие лимфоцитопении связано с сопровождающим COVID-19 «цитокиновым штормом» [9]. Это явление вызывает гиперпродукцию таких цитокинов, как интерферон (IFN)- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, -4, -5, -17 $\alpha$ , -22 [10]. Однако у представленной пациентки указанные маркеры не определялись, клинических данных о наличии «цитокинового шторма» не отмечено, поэтому данная причина развития ИАЛ в представленном случае маловероятна. Нарушению приобретенного иммунного ответа способствует уменьшение количества дендритных клеток, необходимых для процессов созревания В- и Т-лимфоцитов [11]. Кроме того, к факторам, способствующим инфицированию аспергилами, можно отнести непосредственное нарушение целостности эпителия и паренхимы легких, возникающее при инфекции COVID-19 [12].

*E.Weiss et al.* указывается на значительную роль в иммунной защите от *A. fumigatus* NK-клеток [13], которые осуществляют клеточную цитотоксичность по отношению к *A. fumigatus* [14, 15]. *C.O.Morton et al.* показано, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к истощению NK-клеток у заболевших, что делает их более уязвимыми к вторичным, в частности грибковым, инфекциям [16].

В данном клиническом наблюдении первоначальное назначение кларитромицина в качестве эмпирической терапии внебольничной пневмонии неполно-

стью соответствовало Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ). Согласно программе СКАТ, в случае нетяжелой внебольничной пневмонии при отсутствии риска наличия устойчивых *Streptococcus pneumoniae* рекомендовано применение полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульфактам, антистрептококковые цефалоспорины III поколения). Назначение кларитромицина возможно лишь в комбинации с амоксициллином / клавуланатом в случае тяжелой внебольничной пневмонии [17].

Дебют аспергиллеза у представленной пациентки, по-видимому, напоминал клиническую картину ОРВИ. Снижение иммунитета, способствовавшее развитию заболевания, могло быть обусловлено бессимптомно перенесенной НКИ COVID-19. Изначально рентгенологически и клинически пневмония не была похожа на вирусную, поэтому рассматривалось первичное грибковое поражение легких, что в дальнейшем было подтверждено серологической реакцией на галактоманнан.

Длительный период установления правильного диагноза можно объяснить стертой клинической симптоматикой и отсутствием настороженности врачей в отношении аспергиллеза. Типичной клинической картины перенесенной ранее инфекции COVID-19 не отмечено, на это указывал лишь высокий уровень Ig к SARS-CoV-2. Однако наиболее вероятной причиной развития ИАЛ в представленном клиническом наблюдении является перенесенная НКИ.

## Заключение

В представленном клиническом наблюдении за пациенткой с ИАЛ общепризнанных причин, которые привели к его развитию, не установлено, однако выявлены анамнестические и лабораторные подтверждения перенесенного COVID-19. Это дает основание включать больных, перенесших COVID-19, в группу риска по развитию ИАЛ и учитывать возможность наличия данного заболевания в спектре дифференциальной диагностики пневмоний после перенесенной COVID-19.

## Литература

- Ledoux M.P., Herbrecht R. Invasive pulmonary Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (2): 131. DOI: 10.3390/jof9020131.
- Zakaria A., Osman M., Dabboussi F. et al. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical Aspergillus species: a general review with a special focus on the Middle Eastern and North African region. *J. Infect. Public. Health*. 2020; 13 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.007.
- Boyer J., Feys S., Zsifkovits I. et al. Treatment of invasive Aspergillosis: how it's going, where it's heading. *Mycopathologia*. 2023; 188 (5): 667–681. DOI: 10.1007/s11046-023-00727-z.
- Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): 180–190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2.

- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.31126.63040.
- Lu L.Y., Lee H.M., Burke A. et al. Prevalence, risk factors, clinical features, and outcome of influenza-associated pulmonary Aspergillosis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024; 165 (3): 540–558. DOI: 10.1016/j.chest.2023.09.019.
- Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K. et al. Lymphopenia in COVID-19: a single center retrospective study of 589 cases. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102816. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102816.
- Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.
- Lucas R.M., Liu L., Curson J.E.B. et al. SCIMP is a spatiotemporal transmembrane scaffold for Erk1/2 to direct pro-inflammatory signaling in TLR-activated macrophages. *Cell. Rep.* 2021; 36 (10): 109662. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109662.
- Chang T., Yang J., Deng H. et al. Depletion and dysfunction of dendritic cells: Understanding SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2022; 13: 843342. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843342.
- Salazar F., Bignell E., Brown G.D. et al. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2022; 35 (1): e0009421. DOI: 10.1128/CMR.00094-21.
- Weiss E., Schlegel J., Terpitz U. et al. Reconstituting NK cells after allogeneic stem cell transplantation show impaired response to the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2117. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02117.
- Schmidt S., Luckowitsch M., Hogardt M., Lehrnbecher T. Natural killer cell line NK-92-mediated damage of medically important fungi. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (2): 144. DOI: 10.3390/jof7020144.
- Soe W.M., Lim J.H.J., Williams D.L. et al. Using expanded natural killer cells as therapy for invasive Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 231. DOI: 10.3390/jof6040231.
- Morton C.O., Griffiths J.S., Loeffler J. et al. Defective anti-fungal immunity in patients with COVID-19. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1080822. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080822.
- Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., ред. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018. Доступно на: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf?ysclid=lxm7jn9ns3872135974> [Дата обращения: 16.02.24].

Поступила: 15.03.24  
Принята к печати: 24.06.24

## References

- Ledoux M.P., Herbrecht R. Invasive pulmonary Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2023; 9 (2): 131. DOI: 10.3390/jof9020131.
- Zakaria A., Osman M., Dabboussi F. et al. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical Aspergillus species: a general review with a special focus on the Middle Eastern and North African

- region. *J. Infect. Public Health*. 2020; 13 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.007.
3. Boyer J., Feys S., Zsifkovits I. et al. Treatment of invasive Aspergillosis: how it's going, where it's heading. *Mycopathologia*. 2023; 188 (5): 667–681. DOI: 10.1007/s11046-023-00727-z.
  4. Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med*. 2022; 10 (2): 180–190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2.
  5. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.31126.63040.
  6. Lu L.Y., Lee H.M., Burke A. et al. Prevalence, risk factors, clinical features, and outcome of influenza-associated pulmonary Aspergillosis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024; 165 (3): 540–558. DOI: 10.1016/j.chest.2023.09.019.
  7. Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K. et al. Lymphopenia in COVID-19: a single center retrospective study of 589 cases. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102816. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102816.
  8. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
  9. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.
  10. Lucas R.M., Liu L., Curson J.E.B. et al. SCIMP is a spatiotemporal transmembrane scaffold for Erk1/2 to direct pro-inflammatory signaling in TLR-activated macrophages. *Cell. Rep*. 2021; 36 (10): 109662. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109662.
  11. Chang T., Yang J., Deng H. et al. Depletion and dysfunction of dendritic cells: Understanding SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol*. 2022; 13: 843342. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843342.
  12. Salazar F., Bignell E., Brown G.D. et al. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections. *Clin. Microbiol. Rev*. 2022; 35 (1): e0009421. DOI: 10.1128/CMR.00094-21.
  13. Weiss E., Schlegel J., Terpitz U. et al. Reconstituting NK cells after allogeneic stem cell transplantation show impaired response to the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Front. Immunol*. 2020; 11: 2117. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02117.
  14. Schmidt S., Luckowitsch M., Hogardt M., Lehrnbecher T. Natural killer cell line NK-92-mediated damage of medically important fungi. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (2): 144. DOI: 10.3390/jof7020144.
  15. Soe W.M., Lim J.H.J., Williams D.L. et al. Using expanded natural killer cells as therapy for invasive Aspergillosis. *J. Fungi (Basel)*. 2020; 6 (4): 231. DOI: 10.3390/jof6040231.
  16. Morton C.O., Griffiths J.S., Loeffler J. et al. Defective anti-fungal immunity in patients with COVID-19. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1080822. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080822.
  17. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., eds. [The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines]. Moscow: Pero; 2018. Available at: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf?ysclid=lx-m7jn9ns3872135974> [Accessed: February 16, 2024] (in Russian).

Received: March 15, 2024

Accepted for publication: June 24, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Резник Елена Владимировна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; врач функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 936-99-50; e-mail: elenaresnik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

**Elena V. Reznik**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Cardiologist, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; Physician of Functional Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savel'yeva, Moscow Health Department; tel.: (499) 936-99-50; e-mail: elenaresnik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

**Яровой Максим Дмитриевич** — студент IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

**Maksim D. Jarovoi**, IV year student, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

**Умаханова Шахризат Магомедшапиевна** — студентка IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образователь-

ного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (929) 696-15-14; e-mail: shahrizat268@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7438-3720>)

**Shahrizat M. Umakhanova**, IV year student, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (929) 696-15-14; e-mail: shahrizat268@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7438-3720>)

**Маршала Сергей Николаевич** — руководитель Центра персонализированной медицины Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; врач-терапевт, ревматолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 594-38-22; e-mail: marshala\_2011@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>)

**Sergey N. Marshala**, Head of the Center for Personalized Medicine, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; General Practitioner, Rheumatologist, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 594-38-22; e-mail: marshala\_2011@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>)

**Смирнов Андрей Павлович** — к. м. н., главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы Западного административного округа по неврологии; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог, врач функциональной

диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 934-23-55; e-mail: gp212@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>)

**Andrey P. Smirnov**, Candidate of Medicine, Chief Freelance Specialist, Moscow Health Department of the Western Administrative District for neurology; Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical

Genetics, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Neurologist, Physician of Functional Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinic No.212, Moscow Health Department”; tel.: (495) 934-23-55; e-mail: gp212@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>)

#### Участие авторов

**Резник Е.В.** — обзор литературы, написание статьи, редактирование текста

**Яровой М.Д.** — анализ клинического случая, перевод на английский язык

**Умаханова Ш.М.** — сбор и обработка материалов, написание текста

**Маршала С.Н.** — подбор клинического случая, обработка визуального материала, редактирование текста

**Смирнов А.П.** — редактирование текста

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

#### Authors Contribution

**Reznik E.V.** — literature review, article writing, text editing

**Iarovoi M.D.** — case study analysis, translation into English

**Umakhanova Sh.M.** — selection and processing of the visual materials, text writing

**Marshala S.N.** — case study selection, processing of the visual materials, text editing

**Smirnov A.P.** — text editing

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей: резолюция Совета экспертов

С.Н.Авдеев<sup>1, 2</sup> ✉, Л.С.Намазова-Баранова<sup>3, 4</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, В.Н.Антонов<sup>5</sup>, В.В.Архипов<sup>6</sup>,  
Е.А.Бородулина<sup>7</sup>, А.А.Визель<sup>8</sup>, Е.А.Вишнева<sup>4, 3</sup>, И.В.Демко<sup>9</sup>, А.И.Емельянов<sup>10</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>5</sup>,  
О.М.Курбачева<sup>11, 12</sup>, И.В.Лещенко<sup>13-15</sup>, Н.М.Ненашева<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> 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
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>4</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В.Петровского»: 119333, Россия, Москва, ул. Фогиевой, 10, стр. 1
- <sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- <sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- <sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 2
- <sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- <sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>14</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5
- <sup>15</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

## Резюме

**Целью** публикации резолюции Междисциплинарного Совета экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии явилось обсуждение эффективности и безопасности нового в Российской Федерации короткодействующего  $\beta_2$ -агониста адренорецепторов – левосальбутамола. Междисциплинарный Совет экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии состоялся 19.03.24 в Москве. **Результаты.** По результатам исследований продемонстрированы следующие преимущества применения левосальбутамола: аффинность к  $\beta_2$ -адренорецепторам в 2 раза выше по сравнению с сальбутамолом; препарат оказывает меньшее влияние на сенситизацию  $\beta_2$ -рецепторов; не вызывает повышения гиперреактивности дыхательных путей; более выраженное противовоспалительное действие; большая безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. **Заключение.** Согласно представленным данным обосновано включение левосальбутамола в клинические рекомендации по бронхиальной астме (возрастная категория «Дети, взрослые») и хронической обструктивной болезни легких (возрастная категория «Взрослые»).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, сальбутамол, левосальбутамол.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Glenmark Pharmaceuticals, Ltd.

Междисциплинарный Совет экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии состоялся 19.03.24 в Москве. В Совет экспертов под председательством академика Российской академии наук С.Н.Авдеева и президента Союза педиатров России Л.С.Намазовой-Барановой вошли З.Р.Айсанов, В.Н.Антонов, В.В.Архипов, Е.А.Бородулина, А.А.Визель, Е.А.Вишнева, И.В.Демко, А.И.Емельянов, Г.Л.Игнатова, О.М.Курбачева, И.В.Лещенко, Н.М.Ненасева.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р., Антонов В.Н., Архипов В.В., Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненасева Н.М. Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей: резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-576-584

## Practical aspects of the using levosalbutamol in adults and children: Resolution of the Council of Experts

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup> ✉, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>3,4</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Vladimir N. Antonov<sup>5</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>6</sup>, Elena A. Borodulina<sup>7</sup>, Alexander A. Vizel<sup>8</sup>, Elena A. Vishneva<sup>4,3</sup>, Irina V. Demko<sup>9</sup>, Alexander V. Emelyanov<sup>10</sup>, Galina L. Ignatova<sup>5</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>11,12</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>13-15</sup>, Natal'ya M. Nenasheva<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Fotiyevoy 10, build. 1, Moscow, 117593, Russia

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>6</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

<sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

<sup>9</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>10</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

<sup>11</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russia

<sup>12</sup> Federal state budgetary educational institution of higher education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>13</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>14</sup> Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>15</sup> Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

## Abstract

**The purpose** of publishing the resolution of the Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology was to discuss the effectiveness and safety of a new short-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist in the Russian Federation – levosalbutamol. The Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology took place on March 19, 2024 in Moscow. **Results.** According to the research results, the following advantages of using levosalbutamol have been demonstrated: the affinity for  $\beta_2$ -adrenergic receptors is 2 times higher compared to salbutamol; the drug affects the sensitization of  $\beta_2$  receptors to a lesser degree; levosalbutamol does not cause increased airway hyperresponsiveness; levosalbutamol has a more pronounced anti-inflammatory effect; greater safety for the cardiovascular system was noted. **Conclusion.** According to the presented data, the inclusion of levosalbutamol in clinical guidelines for asthma (age category “children, adults”) and chronic obstructive pulmonary disease (age category “adults”) is justified.

**Key words:** asthma, short-acting  $\beta_2$ -agonists, salbutamol, levosalbutamol.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Funding.** This article was prepared with the financial support of Glenmark Pharmaceuticals, Ltd.

The Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology took place on March 19, 2024 in Moscow. The Council of Experts chaired by Academician of the Russian Academy of Sciences S.N. Avdeev and President of the Union of Pediatricians of Russia L.S. Namazova-Baranova included: Z.R. Aisanov, V.N. Antonov, V.V. Arkhipov, E.A. Borodulina, A.A. Vizel, E.A. Vishneva, I.V. Demko, A.V. Emelyanov, G.L. Ignatova, O.M. Kurbacheva, I.V. Leshchenko, N.M. Nenasheva.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Aisanov Z.R., Antonov V.N., Arkhipov V.V., Borodulina E.A., Vizel A.A., Vishneva E.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Ignatova G.L., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M. Practical aspects of the using levosalbutamol in adults and children: Resolution of the Council of Experts. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 576–584 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-576-584

Долгосрочной целью терапии бронхиальной астмы (БА) является снижение смертности, частоты госпитализаций, а также контроль над БА у пациентов – уменьшение симптомов, предотвращение обострений, восстановление функции легких и повышение качества жизни [1]. Современные методы лечения направлены на достижение контроля над БА, при этом оптимальным считается применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) или комбинированной терапии иГКС в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА). В качестве препаратов, облегчающих симптомы у пациентов, получающих иГКС или иГКС / ДДБА, наряду с применением по требованию иГКС / ДДБА, применяются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) адренорецепторов в качестве монотерапии или в сочетании с иГКС [1–5].

В рамках заседания Совета экспертов обсуждались следующие вопросы:

- место КДБА в терапии БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других обструктивных заболеваний легких у взрослых и детей;
- эффективность и безопасность левосальбутамола по данным доклинических исследований и международных клинических исследований;
- данные регистрационного исследования левосальбутамола в России;
- место левосальбутамола в клинических рекомендациях.

$\beta$ -Агонисты использовались для лечения БА на протяжении тысячелетий. Благодаря разработке в 1950-х годах  $\beta_2$ -селективных КДБА, таких как салбутамол, и появлению дозированных ингаляторов была заложена основа для современной терапии ингаляционными  $\beta$ -агонистами.

При использовании КДБА купируется обратимый бронхоспазм, действуя на  $\beta_2$ -адренорецепторы и расслабляя гладкую мускулатуру бронхов. КДБА также являются неотъемлемой частью терапии БА и рекомендуются для купирования симптомов у взрос-

слых пациентов с БА, получающих базисную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и положениями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*), а также для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [1, 4].

КДБА являются препаратами первой линии при обострении БА: рекомендуется назначение повторных ингаляций КДБА в виде монотерапии или в сочетании с короткодействующими антихолинергическими препаратами всем пациентам при обострении БА [1, 4].

Рекомендации GINA по лечению БА постоянно совершенствуются. С 2019 г. GINA рекомендуется использовать КДБА только в комплексе с противовоспалительной терапией, т. к. только при назначении этого сочетания повышается контроль над заболеванием и возможно предотвратить тяжелые обострения [1]. В России наблюдается очень высокий уровень назначения КДБА в монотерапии, что потенциально связано с плохим контролем над БА. Соблюдение рекомендаций по назначению базовой противовоспалительной терапии, а также корректный подход к купированию приступов и обострений БА с помощью КДБА позволяют сохранить чувствительность  $\beta_2$ -рецепторов и обеспечить оптимальную величину и продолжительность бронхолитического ответа при применении КДБА, предотвратить бронхиальную гиперреактивность, снизить риск воспаления в нижних дыхательных путях. При правильном применении препаратов различных классов с учетом современных рекомендаций и индивидуальных особенностей пациента возможно снизить не только уязвимость к бронхиальным триггерам, но и частоту развития обострений [6–9].

Комбинированная терапия иГКС / ДДБА (а именно – рекомендуемая экспертами GINA стратегия назначения комбинации будесонида с формотеролом в едином ингаляторе) обеспечивает купирование воспаления у пациентов с низкой приверженностью к поддерживающему лечению [1]. Однако альтернативный вариант терапии – базисное, постоянное,

применение иГКС с добавлением КДБА для купирования симптомов, обладает определенными преимуществами в сравнении с комбинацией будесонида с формотеролом как в отношении скорости купирования проявлений, так и в достижении контроля над воспалением за счет регулярного приема иГКС при легкой персистирующей БА [10]. Несомненно, условием эффективности такой стратегии является хорошая приверженность назначениям, т. к. у пациентов, не следующих рекомендациям, нельзя полностью исключить риски как чрезмерного использования КДБА, так и развития обострений.

Логично, что при определении места КДБА в ступенчатой схеме терапии БА важно выявить целевую группу пациентов, для которых данная стратегия лечения является оптимальной, а в отдельных случаях – единственной. Ключевые позиции в отношении КДБА сформулированы *C. Domingo* [11]:

- стратегия «КДБА в дополнение к базисной терапии иГКС» хорошо зарекомендовала себя в лечении БА;
- при данной стратегии применение КДБА – полезный инструмент для оценки контроля над БА, а также для решения вопроса о коррекции терапии;
- по результатам рандомизированных клинических исследований SYGMA и открытых исследований PRACTICAL и Novel START показан лучший контроль над БА при регулярном применении иГКС плюс КДБА по мере необходимости, при этом польза от иГКС / формотерола при обострениях была очевидна у пациентов с плохой приверженностью лечению [12–15].

Пациенты детского возраста, страдающие БА, испытывающие регулярные симптомы, нуждаются в регулярном лечении, что логично означает постоянное использование базисной терапии на основе иГКС для патофизиологической, противовоспалительной терапии БА. Преимущества регулярного приема иГКС в сравнении с применением комбинации иГКС / формотерол очевидны и рекомендации не должны подвергать пациента риску неоптимального лечения (и снижения контроля над БА) за счет полного смещения вектора внимания специалистов к проблеме плохой приверженности. Активные усилия, направленные на повышение осведомленности, обучение пациентов, могут помочь достичь наилучшей приверженности у конкретного пациента. Правильное использование КДБА (в качестве нечастого скоропомощного средства) дополняется регулярным приемом иГКС, при этом регулярное использование иГКС поддерживает правильное применение КДБА, контролируя воспаление и минимизируя симптомы [11].

Роль КДБА как скоропомощного средства при БА обсуждается в профессиональном сообществе, поэтому существует необходимость в практических рекомендациях, которые помогут одновременно обеспечить правильное использование КДБА и выявить пациентов, у которых высок риск неправильного использования данных препаратов [16]. Правильное использование варианта терапии иГКС плюс КДБА по потребности является эффективным и безопасным

для пациентов с БА, а по данным рандомизированных контролируемых исследований причинной связи между применением КДБА в качестве средства для купирования симптомов и смертностью или серьезными нежелательными явлениями (включая обострения) не доказано [16]. Для отдельных клинических ситуаций (у детей младше 5 лет, в случае обострения БА) КДБА – единственный вариант купирования симптомов. Четко спланированные, регулярные, адаптированные под разные группы пациентов образовательные мероприятия могут обеспечить правильное использование фармакотерапии и повысить приверженность назначениям [16].

В терапии ХОБЛ, так же, как и при БА, за последние 30 лет произошли кардинальные изменения. В рекомендациях по лечению ХОБЛ (1995) короткодействующие препараты, в т. ч. КДБА, являлись единственной стратегией лечения. В современных рекомендациях к препаратам базисной терапии ХОБЛ относятся длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или ДДБА в монотерапии, двойные (ДДБА / ДДАХП) и тройные (ДДБА / ДДАХП / иГКС) комбинации, однако КДБА могут применяться по потребности [17]. Количество исследований применения КДБА при ХОБЛ достаточно ограничено, однако показано, что при назначении КДБА имеет место не столько прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), сколько эффект «дефляции», что приводит к уменьшению одышки и увеличению физической работоспособности [18–20]. При этом надо учитывать, что ответ на терапию КДБА может быть разным, у некоторых пациентов не изменяется  $ОФВ_1$ , но при этом уменьшаются легочные объемы. Что касается применения КДБА, то следует отметить, что наиболее эффективной является комбинированная терапия КДБА с короткодействующими антихолинергическими препаратами, например ипратропия бромидом, в т. ч. при обострении ХОБЛ.

По результатам исследований показаны определенные преимущества левосальбутамола при ХОБЛ: уменьшение потребности в КДБА, длительности пребывания в стационаре при обострении заболевания и затрат на лечение [21].

Проблема низкой приверженности назначенной терапии у российских пациентов с БА и ХОБЛ на разных этапах оказания медицинской помощи выявлена по результатам исследований, проведенных в Татарстане. Установлено, что приверженность терапии составила немногим выше 50 % [22, 23]. Показано также, что контроль над заболеванием и повышение приверженности назначениям без увеличения затрат на оказание помощи пациентам с ХОБЛ и БА достигаются за счет обучения пациентов правильному применению ингаляторов.

Молекула левосальбутамола является R-изомером салбутамола. Сальбутамол представляет собой рацемическую смесь, т. е. содержит в себе 2 изомера (энантиомера) в равных пропорциях: R-изомер и S-изомер являются зеркальными отражениями друг друга, хотя  $\beta_2$ -агонистическая активность присуща практически только R-изомеру (левосальбутамолу) [24, 25].

Энантиомеры целого ряда лекарственных средств могут существенно отличаться по своей активности, безопасности и особенностям метаболизма [26]. Так, адреналин и другие природные стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов имеют только R-конфигурацию. Среди синтетических  $\beta_2$ -агонистов, представленных в виде рацемической смеси двух изомеров (сальбутамол, формотерол, сальметерол), бронхолитической активностью обладают только R-изомеры. Наконец, целый ряд современных  $\beta_2$ -агонистов представлен только R-формами (индакатерол, олодатерол, вилантерол) [27].

По данным исследований *in vitro* показано, что у R-изомера (левосальбутамол) аффинность к  $\beta_2$ -адренорецепторам примерно в 2 раза выше по сравнению с сальбутамолом, и в 100 раз выше, чем у S-изомера [24, 25]. Инкубация клеток с S-сальбутамолом не привела к увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата (центрального звена в каскаде передачи сигнала  $\beta_2$ -рецепторов). Более того, существуют доказательства того, что S-сальбутамол не способен активировать как легочные, так и внелегочные  $\beta_2$ -рецепторы [28]. С другой стороны, при инкубации клеток с S-сальбутамолом отмечалось увеличение внутриклеточной концентрации свободных ионов калия. С целью объяснения этого факта исследователями предложена гипотеза, согласно которой, S-сальбутамол может взаимодействовать с холинорецепторами. Доказательством этого предположения является тот факт, что атропин блокирует способность S-сальбутамола увеличивать концентрации калия [29]. Таким образом, S-сальбутамол, активируя холинорецепторы, может выступать в качестве антагониста  $\beta_2$ -рецепторов [30].

При уменьшении числа и чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов (десенситизация) может снижаться активность бронхолитических препаратов при их повторных назначениях. Показано, что рацемические смеси 2 изомеров вызывают более выраженную десенситизацию по сравнению с R-изомерами [31, 32], причем связанная с S-изомерами десенситизация  $\beta_2$ -рецепторов больше выражена у больных, не получающих ГКС [33]. Другой отрицательной особенностью S-сальбутамола является активация эозинофилов: при инкубации с S-сальбутамолом концентрация эозинофильного супероксида в 1,5–2 раза выше, чем после воздействия R-сальбутамола [34].

В организме человека левосальбутамол подвергается метаболизму и экскреции в 10 раз быстрее по сравнению с S-изомером, которая способна циркулировать в плазме в значимых концентрациях даже спустя 10–12 ч после ингаляции [34]. При этом у части пациентов, у которых метаболизм S-сальбутамола протекает особенно медленно, дополнительно увеличивается концентрация этого изомера в плазме. Показано, что высокие концентрации S-сальбутамола связаны с плохим ответом на терапию и высоким риском госпитализаций [36].

Таким образом, R- и S-изомеры сальбутамола отличаются по своей активности (у S-сальбутамола нет бронхолитического действия). S-сальбутамол может

выступать в качестве антагониста R-сальбутамола, увеличивая концентрации свободного кальция внутри гладких миоцитов, повышая активность эозинофилов и стимулируя снижение чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов. Кроме того, S-сальбутамол выводится из организма значительно медленнее, чем R-сальбутамол. С точки зрения клинической фармакологии применение левосальбутамола может иметь преимущества по сравнению с сальбутамолом.

По данным международных исследований показана сходная эффективность с сальбутамолом и хорошая переносимость левосальбутамола в форме дозированного аэрозоля [37–39].

Левосальбутамол в форме дозированного аэрозоля (препарат ЛанфриЛС) зарегистрирован в России в декабре 2023 г. В ходе российского многоцентрового рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования у всех пациентов с БА ( $n = 91$ ), которые получали левосальбутамол (90 мкг), сальбутамол (180 мкг) и плацебо однократно, ОФВ<sub>1</sub> и форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) измерялись за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения препарата [39].

По данным анализа ОФВ<sub>1</sub>, площадь под кривой «концентрация–время» ( $AUC_{0-6 ч}$ ) показан сходный по величине бронходилатирующий эффект при введении левосальбутамола или сальбутамола ( $p = 0,595$ ), статистически значимо превосходящий эффект плацебо ( $p < 0,001$ ). Пиковые значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, достигнутые при терапии левосальбутамолом или сальбутамолом, были схожими ( $p = 0,643$ ) и статистически значимо более высокими, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Эффект наблюдался через 5 мин после введения дозы препаратов активной терапии и на протяжении всего периода наблюдения (до 6 ч), при этом наблюдалась некоторая тенденция к более длительному действию левосальбутамола по сравнению с сальбутамолом. Левосальбутамол хорошо переносился пациентами, после его введения наблюдалось в 2 раза меньше различных нежелательных реакций по сравнению с сальбутамолом.

Таким образом, показана сходная эффективность левосальбутамола в дозе 90 мкг с таковой при назначении сальбутамола в дозе 180 мкг в сочетании с хорошим профилем безопасности [40].

## Заключение

По результатам обсуждения Советом экспертов сделаны следующие выводы:

- регулярная базисная противовоспалительная терапия является важным фактором достижения контроля над БА. У пациентов с хорошей приверженностью, получающих базисную терапию БА согласно положениям российских клинических рекомендаций и GINA (2024), в качестве препаратов для симптоматической терапии наряду с иГКС / формотеролом могут применяться КДБА;
- КДБА являются необходимыми лекарственными средствами при обострении БА;

- применение КДБА при ХОБЛ оправдано в терапии по требованию и при обострениях;
- среди препаратов КДБА левосальбутамол обладает преимуществами перед сальбутамолом: в исследованиях *in vitro* показаны не только в 2 раза более высокая аффинность к  $\beta_2$ -адренорецепторам у левосальбутамола по сравнению с сальбутамолом, но и меньшее влияние на сенситизацию  $\beta_2$ -рецепторов. Левосальбутамол не вызывает повышения гиперреактивности дыхательных путей и имеет более выраженное противовоспалительное действие. По данным некоторых исследований показана большая безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему;
- согласно представленным данным обосновано включение левосальбутамола в клинические рекомендации по БА (возрастная категория «Дети, взрослые») и клинические рекомендации по ХОБЛ (возрастная категория «Взрослые»);
- Советом экспертов предлагается проведение дополнительных исследований по выявлению возможной корреляции между очень частым использованием КДБА и повышенным риском увеличения числа летальных исходов от БА в регионах Российской Федерации.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 GINA Report. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [Accessed November 21, 2023].
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Accessed November 21, 2023].
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
5. Drugbank online. Salbutamol. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001> [Accessed: November 21, 2023].
6. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin T.D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
7. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. *Thorax*. 1996; 51 (10): 1051–1056. DOI: 10.1136/thx.51.10.1051.
8. Mitchell E.A. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax*. 1989; 44 (2): 81–84. DOI: 10.1136/thx.44.2.81.
9. Wraight J.M., Hancox R.J., Herbison G.P. et al. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 810–815. DOI: 10.1183/09031936.03.00067503.
10. Daley-Yates P., Aggarwal B., Lulic Z. et al. Pharmacology versus convenience: a benefit/risk analysis of regular maintenance versus infrequent or as-needed inhaled corticosteroid use in mild asthma. *Adv. Ther.* 2022; 39 (1): 706–726. DOI: 10.1007/s12325-021-01976-4.
11. Domingo C., Singh D. The changing asthma management landscape and need for appropriate SABA prescription. *Adv. Ther.* 2023; 40 (4): 1301–1316. DOI: 10.1007/s12325-022-02410-z.
12. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
13. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
14. Hardy J., Baggott C., Fingleton J. et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, openlabel, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10202): 919–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8.
15. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
16. Amirav I., Garcia G., Le B.K. et al. SABAs as reliever medications in asthma management: evidence-based science. *Adv. Ther.* 2023; 40 (7): 2927–2943. DOI: 10.1007/s12325-023-02543-9.
17. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
18. Bellamy D., Hutchison D.C. The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br. J. Dis. Chest*. 1981; 75 (2): 190–196. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90052-8.
19. Chan C.S., Brown I.G., Kelly C.A. et al. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 103–105. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05008.x.
20. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003; (1): 51–56. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2702/2131>
21. Truitt T., Witko J., Halpern M. Levalbuterol compared to racemic albuterol: efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma. *Chest*. 2003; 123 (1): 128–135. DOI: 10.1378/chest.123.1.128.
22. Визель И.Ю., Салахова И.Н., Шмелев Е.И. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: от рекомендаций к реальной практике в Республике Татарстан. *Вестник ЦНИИТ*. 2020; (3): 49–57. DOI: 10.7868/S2587667820030073.
23. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю. Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101 (3): 6–14. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14.
24. Page C.P., Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, Pt 2): S31–S41. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70271-x.
25. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
26. Chhabra N., Aseri M.L., Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2013; 3 (1): 16–18. DOI: 10.4103/2229-516X.112233.
27. Čižmaríková R., Valentová J., Horáková R. Chirality of  $\beta_2$ -agonists. An overview of pharmacological activity, stereoselective analysis, and synthesis. *Open Chemistry*. 2020; 18 (1): 628–647. DOI: 10.1515/chem-2020-0056.
28. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
29. Mitra S., Ugur M., Ugur O. et al. (S)-Albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53 (3): 347–354. DOI: 10.1124/mol.53.3.347.
30. Williams D.M., Rubin B.K. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir. Care*. 2018; 63 (6): 641–654. DOI: 10.4187/respcare.06051.
31. Lötvall J., Palmqvist M., Ankerst J. et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 109–113. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.10.007.
32. Matera M.G., Ora J., Cazzola M. et al. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD – focus on olodaterol. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1805–1811. DOI: 10.2147/TCRM.S73581.

33. Nelson H.S., Bensch G., Pleskow W.W. et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (6, Pt 1): 943–952. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70332-x.
  34. Volcheck G.W., Kelkar P., Bartemes K.R. et al. Effects of (R)- and (S)-isomers of beta-adrenergic agonists on eosinophil response to interleukin-5. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (10): 1341–1346. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02347.x.
  35. Gumbhir-Shah K., Kellerman D.J., DeGraw S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38 (12): 1096–1106. Available at: <https://acep1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/009127009803801203>
  36. Nowak R., Emerman C., Hanrahan J.P. et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am. J. Emerg. Med.* 2006; 24 (3): 259–267. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.01.027.
  37. Xopenex HFA (levalbuterol tartrate). Inhalation aerosol. 1999. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf) [Accessed: Januar 01, 2024].
  38. Berger W.E., Milgrom H., Skoner D.P. et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. 2006; 22 (6): 1217–1226. DOI: 10.1185/030079906X112534.
  39. Tripp K., McVicar W.K., Nair P. et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhaler in asthmatic subjects. 2008; 122 (3): 544–549. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.015.
  40. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Авдеев С.Н. др. Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (4): 370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202696.
- Поступила: 05.06.24**  
**Принята к печати: 16.07.24**

## References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 GINA Report. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [Accessed November 21, 2023].
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Accessed November 21, 2023].
3. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (5): 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
5. Drugbank online. Salbutamol. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001> [Accessed: November 21, 2023].
6. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin T.D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
7. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. *Thorax.* 1996; 51 (10): 1051–1056. DOI: 10.1136/thx.51.10.1051.
8. Mitchell E.A. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax.* 1989; 44 (2): 81–84. DOI: 10.1136/thx.44.2.81.
9. Wraight J.M., Hancox R.J., Herbison G.P. et al. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 810–815. DOI: 10.1183/09031936.03.00067503.
10. Daley-Yates P., Aggarwal B., Lulic Z. et al. Pharmacology versus convenience: a benefit/risk analysis of regular maintenance versus infrequent or as-needed inhaled corticosteroid use in mild asthma. *Adv. Ther.* 2022; 39 (1): 706–726. DOI: 10.1007/s12325-021-01976-4.
11. Domingo C., Singh D. The changing asthma management landscape and need for appropriate SABA prescription. *Adv. Ther.* 2023; 40 (4): 1301–1316. DOI: 10.1007/s12325-022-02410-z.
12. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
13. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
14. Hardy J., Baggott C., Fingleton J. et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, openlabel, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394 (10202): 919–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8.
15. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
16. Amirav I., Garcia G., Le B.K. et al. SABAs as reliever medications in asthma management: evidence-based science. *Adv. Ther.* 2023; 40 (7): 2927–2943. DOI: 10.1007/s12325-023-02543-9.
17. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
18. Bellamy D., Hutchison D.C. The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (2): 190–196. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90052-8.
19. Chan C.S., Brown I.G., Kelly C.A. et al. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 103–105. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05008.x.
20. Cherniak A.V., Avdeev S.N., Pashkova T.L., Aisanov Z.R. [Bronchodilating test in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2003; (1): 51–56. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2702/2131> (in Russian).
21. Truitt T., Witko J., Halpern M. Levalbuterol compared to racemic albuterol: efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma. *Chest.* 2003; 123 (1): 128–135. DOI: 10.1378/chest.123.1.128.
22. Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Shmelev E.I. [Chronic obstructive pulmonary disease: from recommendations to actual practice in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik TsNIIT.* 2020; (3): 49–57. DOI: 10.7868/S2587667820030073 (in Russian).
23. Vizel A.A., Rezyapova A.I., Vizel I.Yu. [Comparison of the correct use of different types of inhalers in patients with COPD and bronchial asthma]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2023; 101 (3): 6–14. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14 (in Russian).
24. Page C.P., Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, Pt 2): S31–S41. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70271-x.
25. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
26. Chhabra N., Aseri M.L., Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2013; 3 (1): 16–18. DOI: 10.4103/2229-516X.112233.
27. Čižmaríková R., Valentová J., Horáková R. Chirality of  $\beta_2$ -agonists. An overview of pharmacological activity, stereoselective analysis, and synthesis. *Open Chemistry.* 2020; 18 (1): 628–647. DOI: 10.1515/chem-2020-0056.
28. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
29. Mitra S., Ugur M., Ugur O. et al. (S)-Albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53 (3): 347–354. DOI: 10.1124/mol.53.3.347.
30. Williams D.M., Rubin B.K. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir. Care.* 2018; 63 (6): 641–654. DOI: 10.4187/respcare.06051.
31. Lötvall J., Palmqvist M., Ankerst J. et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 109–113. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.10.007.

32. Matera M.G., Ora J., Cazzola M. et al. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD – focus on olodaterol. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1805–1811. DOI: 10.2147/TCRM.S73581.
33. Nelson H.S., Bensch G., Pleskow W.W. et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (6, Pt 1): 943–952. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70332-x.
34. Volcheck G.W., Kelkar P., Bartemes K.R. et al. Effects of (R)- and (S)-isomers of beta-adrenergic agonists on eosinophil response to interleukin-5. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (10): 1341–1346. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02347.x.
35. Gumbhir-Shah K., Kellerman D.J., DeGraw S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38 (12): 1096–1106. Available at: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/009127009803801203>
36. Nowak R., Emerman C., Hanrahan J.P. et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am. J. Emerg. Med.* 2006; 24 (3): 259–267. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.01.027.
37. Xopenex HFA (levalbuterol tartrate). Inhalation aerosol. 1999. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf) [Accessed: Januar 01, 2024].
38. Berger W.E., Milgrom H., Skoner D.P. et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. 2006; 22 (6): 1217–1226. DOI: 10.1185/030079906X112534.
39. Tripp K., McVicar W.K., Nair P. et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metereddose inhaler in asthmatic subjects. 2008; 122 (3): 544–549. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.015.
40. Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Avdeev S.N. et al. [Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2024; 96 (4): 370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202696 (in Russian).

Received: June 05, 2024

Accepted for publication: July 16, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, 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»; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto: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, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklyfosovsky 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 State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: [orgkomitet@pediatr-russia.ru](mailto:orgkomitet@pediatr-russia.ru) (SPIN: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Leyla S. Namazova-Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Research Institute of Pediatrics and Children’s Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: [orgkomitet@pediatr-russia.ru](mailto:orgkomitet@pediatr-russia.ru) (SPIN: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Rus-

sian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Антонов Владимир Николаевич** – д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru) (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

**Vladimir N. Antonov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru) (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

**Архипов Владимир Владимирович** – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Бородулина Елена Александровна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой физиотерапии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 4763); e-mail: [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Elena A. Borodulina**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru); tel.: (846) 374-10-04 (add. 4763); e-mail: [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Визель Александр Андреевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru) (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru) (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Вишнева Елена Александровна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

**Elena A. Vishneva**, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Head for Science, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; Professor, Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог-аллерголог Сибирского федерального округа; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with postgraduate education course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Pulmonologist-Allergist of the Siberian Federal District; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Емельянов Александр Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Alexander V. Emelyanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Игнатова Галина Львовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6554>)

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Director, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6554>)

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6554>)

**Курбачева Оксана Михайловна** — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Лещенко Игорь Викторович** — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Ненашева Наталия Михайловна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

**Natal'ya M. Nenashева**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (495) 685-13-95; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

## Участие авторов

**Авдеев С.Н.** — национальный координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

**Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р.** — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научное редактирование статьи

**Антонов В.Н., Архипов В.В., Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И., Игнатова Г.Л.** — подготовка и научное редактирование текста, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных, подготовка выводов

**Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М.** — подготовка и научное редактирование текста, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных

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

## Authors Contribution

**Avdeev S.N.** — national coordinator of the study, data collection and processing, text writing

**Namazova-Baranova L.S., Aisanov Z.R.** — development of a therapeutic continuum algorithm, search and analysis of scientific evidence, scientific editing of the article

**Antonov V.N., Arkhipov V.V., Borodulina E.A., Vigel A.A., Vishneva E.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Ignatova G.L.** — preparation and scientific editing of the text, statistical data processing, interpretation of the data obtained, preparation of the conclusions

**Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenashева N.M.** — preparation and scientific editing of the text, statistical data processing, analysis and interpretation of the data obtained

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

# ЛанфриЛС

левосальбутамол

## НОВАЯ СВОБОДА ДЫХАНИЯ

**УНИКАЛЬНЫЙ\*  
СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ  
β2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ  
КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ**



**Через 5 минут**  
начало действия<sup>1</sup>



**В 2 раза меньшая доза 45 мкг**  
обеспечивает меньшую  
фармакологическую нагрузку<sup>\*\* 1</sup>



**В 2 раза меньше НЯ\*\*\***  
в клиническом исследовании<sup>2</sup>

**Левосальбутамол включен в проект  
Клинических рекомендаций по лечению  
бронхиальной астмы 2024 года<sup>3</sup>**

### Показания к применению:

**у взрослых и детей от 4-х лет и старше для купирования и предотвращения приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей<sup>1</sup>.**

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ЛанфриЛС.**  
МНН: левосальбутамол. Регистрационный номер: ЛП-№(004009)-(PF-RU)-141223.  
Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный. Состав: 45 мкг/доза.  
Показания к применению: у взрослых и детей от 4-х лет и старше для купирования и предотвращения приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей.  
Противопоказания. Гиперчувствительность к левосальбутамолу, рацемическому салбутамолу или к любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до

\* Единственный левосальбутамол на Российском рынке, ГРЛС от 10.04.2024 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>, <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. \*\*по сравнению с салбутамолом. \*\*\*нежелательные явления. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛанфриЛС ЛП-№(004009)-(PF-RU) от 12/14/2023 на сайте <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. 2. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Исакова И.И., Назарова Е.В., Уханова О.П., Вершинина М.В. Эффективность и безопасность левосальбутамолу у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования. Терапевтический архив №3, 2024; 96(4) 3. Проект клинических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы 2024 года, размещенный на сайте от 29.03.2024 <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. NРRUS-LSALB-003\_04-2024

ООО «Гленмарк Импэкс». Россия, г. Москва, ул. Летниковская, д.2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза», Тел.: + 7 (499) 951-00-00, факс: + 7 (499) 951-00-00, [www.glenmark-pharma.ru](http://www.glenmark-pharma.ru)

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**



# Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии

О.В.Казмерчук<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

## Резюме

**Целью** работы явилось изучение клинико-функциональных параметров больных тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) для оптимизации лекарственной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 45$ : 34 (75 %) женщины, 11 (25 %) мужчин; медиана возраста – 56 (30; 70) лет) с диагнозом ТБА. У 37 (82 %) респондентов регистрировался аллергический фенотип БА, у 8 (18 %) – неаллергическая БА. В структуре коморбидной патологии наиболее часто (56 %) наблюдался аллергический ринит, у  $1/3$  обследуемых встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, хронический полипозный риносинусит установлен у 20 (44 %) пациентов. **Результаты.** У всех больных ТБА, включенных в исследование, был установлен хотя бы 1 маркер Т2-воспаления. До назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) пациенты ежедневно испытывали частые приступы удушья, определялась высокая потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА). Ни у одного больного не регистрировался контроль над симптомами БА. Через 4 мес. показатели контроля улучшились – оценка результатов теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ) составила 22 (20; 25) балла. Обращают на себя внимание низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и соотношение показателей  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до назначения ГИБТ – 65,5 (48,6; 76,8) и 61,4 (43,9; 72,1) % соответственно. Однако через 4 мес. ГИБТ наблюдалось улучшение показателей вентиляционной функции легких. Так, показатель  $ОФВ_1$  увеличился до 82 % (51,0; 93,4), а  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  – до 71,3 % (51,2; 74,4). **Заключение.** Таким образом, правильный выбор пациентов, оценка наличия маркеров Т2-иммунного ответа дает возможность назначения персонализированной лекарственной терапии, которая, в свою очередь, обеспечивает достижение контроля. После 4 мес. ГИБТ отмечалось отсутствие обострений, снижение потребности в КДБА и улучшение параметров функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, контроль над бронхиальной астмой.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Этическая экспертиза.** От пациентов получено добровольное информированное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

© Казмерчук О.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 586–591. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591

# Achieving control of severe asthma with targeted therapy

Olga V. Kazmerchuk<sup>1,2</sup>, Elena A. Sobko<sup>1,2</sup>, Irina V. Demko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

**The purpose** of the study was to assess the clinical and functional parameters of patients with severe asthma to optimize drug therapy in order to improve the control. **Methods.** We examined 45 patients diagnosed with severe asthma: 34 (75%) women and 11 (25%) men. The median age was 56 (30; 70) years. 37 (82%) respondents had an allergic asthma phenotype, while 8 (18%) patients had non-allergic asthma. As for the comorbidities, allergic rhinitis was the most common (56%), intolerance to NSAIDs was observed in a third of the studied patients, and chronic polyposal rhinosinusitis (CPRS) was diagnosed in 20 (44%) patients. **Results.** Each respondent was diagnosed with at least 1 marker of T2 immune response. Before the initiation of biologics, the patients experienced frequent asthma attacks daily, and a high need for SABA was determined. None of the patients had asthma symptoms under control. After 4 months, the control indicator, AST test score, improved to 22 [20; 25] points. The low  $FEV_1$  of 65.5% (48.6; 76.8) and  $FEV_1/FVC$  of 61.4% (43.9; 72.1) before the initiation of biological therapy should be noted. However, the pulmonary function parameters improved after 4 months – the  $FEV_1$  increased to 82% (51.0; 93.4), and  $FEV_1/FVC$  raised to 71.3% (51.2; 74.4). **Conclusion.** All patients were diagnosed with at least 1 marker of T2 immune response. Thus, the correct selection of patients with T2 immune response markers makes it possible to prescribe personalized drug therapy, which, in turn, ensures the achievement of control over asthma. After 4 months biological therapy, the patients noted the absence of exacerbations, a decrease in the need for SABA, and an improvement in pulmonary function.

**Key words:** severe asthma, targeted therapy, control of asthma

**Conflict of interest.** The authors confirmed the absence of a conflict of interest that should be reported.

**Funding.** The authors declare absence of any funding and sponsorship for this study.

**Informed consent.** Consents were obtained from the patients to use their medical data without any personal data.

© Kazmerchuk O.V. et al., 2024

For citation: Kazmerchuk O.V., Sobko E.A., Demko I.V. Achieving control of severe asthma with targeted therapy. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 586–591 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591

Бронхиальная астма (БА) – это распространенное хроническое респираторное заболевание, основные патологические признаки которого включают в себя воспаление и ремоделирование дыхательных путей [1]. В настоящее время > 300 млн человек в мире страдают БА, но это число, вероятно, будет увеличиваться с каждым следующим годом [2]. У большинства пациентов с БА хороший контроль над заболеванием может быть достигнут с помощью стандартного объема базисной ингаляционной терапии. Однако около 5–10 % пациентов страдают различными подтипами тяжелой БА (ТБА), неадекватно контролируемой и трудно поддающейся контролю [3].

Положениями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*) ТБА определяется как состояние, устойчивое к традиционному лечению с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в высоких дозах и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) аденорецепторов [4]. Стоит отметить, что течение ТБА может оставаться неконтролируемым, несмотря на должный объем получаемой базисной терапии [5]. Больные ТБА характеризуются большей потребностью в неотложной медицинской помощи и могут иметь право на назначение дополнительной биологической терапии [6].

Неоднородность БА состоит из многих компонентов, наиболее важными из которых являются иммунные механизмы [7]. Подход «лечение до цели», или «таргетная терапия», стал популярной концепцией в медицинском сообществе нескольких распространенных хронических состояний, включая ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертензию и гиперлипидемию [8, 9].

Препараты таргетной терапии направлены на различные клеточные механизмы, участвующие в формировании воспаления дыхательных путей. Так, омализумаб является рекомбинантным гуманизированным антителом против иммуноглобулина (Ig) E, которое блокирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором. По данным крупного проспективного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EXTRA показано, что при назначении омализумаба также снижается частота обострений у пациентов с более тяжелой БА [10].

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое антитело против цепи интерлейкина (IL)-4R $\alpha$ , общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. По данным крупного исследования III фазы LIBERTY ASTHMA QUEST показано, что при лечении дупилумабом снижалась частота тяжелых обострений и про-

демонстрировано быстрое и устойчивое улучшение состояния функции легких [11].

Гуманизированное моноклональное антитело меполизумаб направлено против IL-5, который является основным цитокином, отвечающим за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов [12]. По результатам исследований последних лет показано, что при назначении меполизумаба не только снижается количество эозинофилов в мокроте и крови субъектов, но и оказывается влияние на другие конечные точки, такие как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковая скорость выдоха [13].

Бенрализумаб одобрен для дополнительной терапии тяжелой эозинофильной БА в ноябре 2017 г. В отличие от меполизумаба, бенрализумаб нацелен на  $\alpha$ -субъединицу рецептора IL-5, который находится на поверхности эозинофилов и базофилов [14]. По данным недавнего метаанализа, в который были включены пациенты с БА ( $n = 1\,951$ ), показано, что по сравнению с плацебо при назначении бенрализумаба значительно улучшались показатели как теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*), так и качества жизни, наблюдалось увеличение параметров ОФВ<sub>1</sub> и снижение годовой частоты обострений БА [15].

Другие биологические препараты нацелены на первичные цитокины, такие как тимусный стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin – TSLP*) [16]. TSLP представляет собой цитокин эпителиальных клеток, который вызывает аллергические воспалительные реакции, действуя через врожденную иммунную систему. Вместе с тем он активирует дендритные и тучные клетки, а уровни белка TSLP, обнаруженные в дыхательных путях пациентов с БА, выше таковых у здоровых лиц [17]. Тезепелумаб – это человеческое моноклональное антитело, которое связывает TSLP и предотвращает взаимодействие с его рецептором. По результатам современных исследований продемонстрировано значительное и стойкое снижение количества эозинофилов в крови, уровней FeNO и общего сывороточного IgE на фоне терапии тезепелумабом [18].

Таким образом, тщательная характеристика биологических механизмов (эндотипов), составляющих основу различных фенотипов, играет ключевую роль в клиническом выборе наиболее подходящей дополнительной терапии для каждого отдельного пациента с ТБА [19].

Целью работы явилось изучение клинико-функциональных параметров больных БА тяжелого течения для оптимизации лекарственной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 45$ : 34 (75 %) женщины, 11 (25 %) мужчин; медиана возраста – 56 (30; 70) лет) с диагнозом ТБА.

Диагноз БА тяжелого течения установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей V ступени согласно рекомендациям GINA (2022), которую получали все больные, включенные в исследование. У пациентов продемонстрирована не только правильная техника ингаляции, но и высокая приверженность базисной терапии.

*Критерии включения в исследование:*

- БА тяжелого течения;
- возраст 18–70 лет;
- БА, подтвержденная данными спирографии;
- бронхиальная обструкция обратимого характера;
- приверженность базисной терапии;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- объем базисной терапии, соответствующий IV–V ступени по GINA (2023).

*Критерии исключения:*

- БА легкой и средней степени тяжести;
- трудноконтролируемая БА;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- злокачественные новообразования;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- беременность и кормление грудью.

Всеми пациентами было подписано согласие на обработку персональных данных.

У 37 (82 %) пациентов, включенных в исследование, регистрировался аллергический фенотип БА, у 8 (18 %) – неаллергическая БА.

Обращает на себя внимание длительный анамнез заболевания, который составил 30,5 года. В структуре коморбидной патологии наиболее часто наблюдался аллергический ринит (56 %), у 1/3 обследуемых встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хронический полипозный риносинусит установлен у 44 % пациентов. Практически у 50 % больных регистрировалась гипертоническая болезнь 1-й и 2-й стадии (табл. 1).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез) и получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций  $\beta_2$ -агонистов в сутки.

У всех пациентов в анамнезе было проведение аллергологического обследования, которое включало в себя кожные тесты и / или определение специфических IgE.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались на аппарате общей плетизмографии (Erich Eger, Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивалось методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола). Спирометрия выполнена в рамках стандартов

**Таблица 1**  
*Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой тяжелого течения, включенных в исследование*

**Table 1**  
*Characteristics of the study patients with severe asthma*

Показатель	Тяжелая БА ( $n = 45$ )
Возраст, годы	54 (52; 60)
Фенотип БА, $n$ (%):	
• аллергическая	37 (82)
• неаллергическая	8 (18)
Пол, $n$ (%):	
• женский	34 (75)
• мужской	11 (25)
Длительность заболевания, годы	30,5 (20,5; 45,5)
Коморбидная патология, $n$ (%):	
• аллергический ринит	25 (56)
• непереносимость НПВП	16 (34)
Хронический полипозный риносинусит, $n$ (%)	20 (44)
Гипертоническая болезнь, $n$ (%)	22 (49)
Индекс массы тела, $кг / м^2$	27 (23,6; 29,5)

Примечание: БА – бронхиальная астма; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

качества исследований Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*).

Контроль над БА оценивался при помощи теста по контролю над БА (*Asthma Control Test – АСТ*), который включает в себя 5 вопросов с 5-балльной шкалой ответов. Степень контроля над симптомами БА по АСТ определялась следующим образом:

- < 20 баллов – отсутствие контроля;
- 20–24 балла – частичный контроль;
- 25 баллов – полный контроль над симптомами БА.

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) проводилось с помощью портативной тест-системы *NO breath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания)*. В качестве единицы измерения FeNO используется одна миллиардная доля концентрации (ppb). Ежедневно перед началом использования прибора автоматически осуществлялась калибровка нуля в течение 60 с.

Забор венозной крови в объеме 15 мл производился из кубитальной вены пациента в пробирки типа *Vacutainer* утром натощак после 12-часового голодания. Венозная кровь центрифугировалась, отделялась плазма. Образцы хранились в рефрижераторе при температуре –18–20 °С не более 1 мес. Общий IgE (Ме / мл) определялся методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор» (ИФА-БЕСТ, Россия).

**Статистический анализ.** Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Статистическая обработка выполнена с помощью

Таблица 2  
Клинико-функциональные показатели включенных в исследование больных тяжелой бронхиальной астмой до и через 4 мес. после назначения генно-инженерной биологической терапии

Table 2  
Clinical and functional characteristics of the study patients with severe asthma before and after 4 months of biological therapy

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 4 мес. после назначения ГИБТ
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)
Количество дневных приступов в сутки	5,0 (4,0; 9,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Количество ночных приступов в сутки	1,5 (1,0; 3,0)	0
Потребность в КДБА в сутки	8,0 (6,0; 14,0)	2,0 (0,0; 4,0)
АСТ, баллы	14,0 (8,0; 19,0)	22,0 (20,0; 25,0)
ОФВ <sub>1</sub> , %	65,5 (48,6; 76,8)	82,0 (51,0; 93,4)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	61,4 (43,9; 72,1)	71,3 (51,2; 74,4)

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; Me – медиана; КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

программ *Microsoft Office Excel* и *Agricultural Statistics* (2010). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 – 25-й, Q3 – 75-й процентиль.

## Результаты

Необходимо подчеркнуть, что до начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) все пациенты получали адекватный объем базисной терапии. Так, 31 (70 %) респонденту были назначены иГКС (высокие дозы) в комбинации с ДДБА, 9 (20 %) пациентам добавлен 2-й контролирующийся препарат – тиотропия бромид, 3 (7 %) больным к терапии иГКС / ДДБА добавлен антилейкотриеновый препарат. Только 1 (3 %) пациент принимал системные ГКС ежедневно (10 мг по преднизолону).

При определении маркеров Т2-иммунного ответа обращает на себя внимание достаточно высокий уровень общего IgE – 168 (124; 220) МЕ / мл, в то время как показатель FeNO в выдыхаемом воздухе составил 23 (21; 26) ppb.

Выбор дополнительного препарата ГИБТ основывается прежде всего на клинической характеристике каждого пациента:

- возраст дебюта БА;
- коморбидная патология;
- частота обострений;
- наличие маркеров Т2-воспаления (эозинофилия периферической крови > 150 кл / мкл; эозинофилия мокроты > 2 %; уровень FeNO в выдыхаемом воздухе > 20 ppb; аллергическая БА).

У всех пациентов, включенных в настоящее исследование, зарегистрирован хотя бы 1 маркер Т2-иммунного ответа, у 16 (35 %) больных регистрировались 3 маркера, у 9 (20 %) – все 4 маркера Т2-иммунного ответа. Пациентам с аллергической БА, ранним дебютом и эозинофилией периферической крови > 250 кл. / мкл назначен препарат омализумаб ( $n = 8$ ), больным с более поздним дебютом БА,

гиперчувствительностью к НПВП и эозинофилией периферической крови > 150 кл. / мкл ( $n = 9$ ) – препарат меполизумаб. Бенрализумаб получали больные с эозинофилией мокроты > 2 % и частыми обострениями БА ( $n = 17$ ), то время как препарат дупилумаб назначен больным ( $n = 14$ ) с высоким уровнем FeNO выдыхаемого воздуха – > 25 ppb, частыми обострениями и тяжелым хроническим полипозным риносинуситом.

Клинико-функциональные показатели больных ТБА представлены в табл. 2. До назначения таргетной терапии у пациентов отмечалась высокая ежедневная потребность в скорпомощных препаратах – около 8 раз в сутки. Ежедневно пациенты испытывали до 5 приступов удушья днем и около 1,5 – в ночной период. При оценке клинических симптомов через 4 мес. дополнительной терапии обращает на себя внимание значительное снижение потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах – 2 раза в сутки. У всех больных отсутствовали ночные симптомы, дневные приступы удушья возникали до 3 раз в неделю.

Стоит отметить, что до начала включения в исследование ни одному пациенту не удавалось достичь контроля над симптомами ТБА, однако через 4 мес. оценка по АСТ возросла с 14 до 22 баллов (см. табл. 2).

При оценке параметров ФВД до назначения ГИБТ обращает на себя внимание достаточно низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 61,4 (43,9; 72,1) и 65,5 (48,6; 76,8) % соответственно. Однако через 4 мес. наблюдается улучшение вентиляционных показателей – уровень ОФВ<sub>1</sub> увеличился до 82 (51,0; 93,4) %, а ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – до 71,3 (51,2; 74,4) %.

## Заключение

По результатам проведенного исследования показана возможность достижения хорошего контроля над ТБА при дополнительном назначении ГИБТ у пациентов, у которых выявлены маркеры Т2-воспаления.

## Литература

1. Khalaf K., Paoletti G., Puggioni F. et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101294. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101294.
2. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M. et al. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1462–1468. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.016.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2023 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
5. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/nejmoa1905248
6. Siddiqui S., Denlinger L.C., Fowler S.J. et al. Unmet needs in severe asthma subtyping and precision medicine trials. Bridging clinical and patient perspectives. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (7): 823–829. DOI: 10.1164/rccm.201809-1817PP.
7. Шогенова М.С., Хутуева С.Х., Шогенова Л.С. Эффективность таргетной терапии различных генно-инженерных биологических препаратов в лечении бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (12): 1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491.
8. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma.* 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
9. Peters M.C., Wenzel S.E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet.* 2020; 395 (10221): 371–383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
10. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516–528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
11. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/nejmoa1804092.
12. Nelson R.K., Bush A., Stokes J. et al. Eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 8 (2): 465–473. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
13. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 299–310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
15. Liu T., Wang F., Wang G., Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front. Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
16. Nakajima S., Kabata H., Kabashima K., Asano K. Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 197–203. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
17. FitzGerald J.M., Bleecker E., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31322-8.
18. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 3–11. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000343.
19. Krings J.G., McGregor M.C., Bacharier L.B., Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.

Поступила: 30.05.24  
Принята к печати: 03.07.24

## References

1. Khalaf K., Paoletti G., Puggioni F. et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101294. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101294.
2. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M. et al. The severe asthma network in Italy: findings and perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1462–1468. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.016.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2023 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
5. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/nejmoa1905248
6. Siddiqui S., Denlinger L.C., Fowler S.J. et al. Unmet needs in severe asthma subtyping and precision medicine trials. Bridging clinical and patient perspectives. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (7): 823–829. DOI: 10.1164/rccm.201809-1817PP.
7. Shogenova M.S., Hutueva S.H., Shogenova L.S. [The effectiveness of targeted therapy of various genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2023; 95 (12): 1112–1118. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202491 (in Russian).
8. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma.* 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
9. Peters M.C., Wenzel S.E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet.* 2020; 395 (10221): 371–383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
10. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516–528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
11. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/nejmoa1804092.
12. Nelson R.K., Bush A., Stokes J. et al. Eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 8 (2): 465–473. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
13. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 299–310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
15. Liu T., Wang F., Wang G., Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front. Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
16. Nakajima S., Kabata H., Kabashima K., Asano K. Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol. Int.* 2020; 69 (2): 197–203. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
17. FitzGerald J.M., Bleecker E., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31322-8.
18. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 3–11. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000343.
19. Krings J.G., McGregor M.C., Bacharier L.B., Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (5): 1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.

Received: May 30, 2024  
Accepted for publication: July 03, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Казмерчук Ольга Витальевна** — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

**Olga V. Kazmerchuk**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Allergologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

**Собко Елена Альбертовна** — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

**Elena A. Sobko**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Allergology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Lung and Allergology Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

## Участие авторов

**Казмерчук О.В.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Демко И.В., Собко Е.А.** — редактирование

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

## Authors Contribution

**Kazmerchuk O.V.** — collection and processing of material, writing the text

**Demko I.V., Sobko E.A.** — editing

All authors made significant contributions to the search and analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Сравнительная эффективность интерактивного опроса и традиционного метода сбора жалоб и анамнеза

И.В.Демаков, А.В.Каткова , В.Ю.Мишланов, В.В.Емелькина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

## Резюме

**Целью** исследования явилось сравнение результатов применения традиционного метода сбора жалоб и анамнеза и интерактивного опроса у лиц с заболеваниями органов дыхания. **Материалы и методы.** Собраны данные о пациентах с респираторной патологией ( $n = 82$ ): бронхообструктивными заболеваниями ( $n = 45$ ) и внебольничной пневмонией ( $n = 37$ ). Пациенты распределены на 2 подгруппы в зависимости от результатов применения оценочных шкал Мориски–Грин и Торонтской алекситимической шкалы. Интерактивный опрос выполнялся с помощью респираторного модуля автоматизированной системы предварительной синдромной диагностики «Электронная поликлиника». Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы *Statistica 10.0*. **Результаты.** При интерактивном опросе по сравнению с традиционным методом сбора жалоб и анамнеза отмечена более высокая частота выявления симптомов заболеваний: продуктивного кашля, чувства заложенности в груди, свистящего дыхания ( $p < 0,05$ ) и одышки ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Более полная информация о жалобах пациента получена по данным интерактивного опроса по сравнению с традиционным методом сбора жалоб и анамнеза, при этом отмечена минимизация риска пропуска важной медицинской информации в условиях дефицита времени у врача, в т. ч. при опросе пациентов, не приверженных сотрудничеству, либо имеющих трудности в описании своих чувств и ощущений врачу.

**Ключевые слова:** сбор жалоб и анамнеза, интерактивный опрос, детализация симптомов

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорское участие отсутствовало.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Демаков И.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Демаков И.В., Каткова А.В., Мишланов В.Ю., Емелькина В.В. Сравнительная эффективность интерактивного опроса и традиционного метода сбора жалоб и анамнеза. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 592–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-592-594

# Comparative effectiveness of an interactive survey and the traditional method for collecting active symptoms and medical history

Ivan V. Demakov, Anastasiya V. Katkova , Vitaliy Ju. Mishlanov, Veronika V. Emelkina

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia

## Abstract

**The purpose** of the study was to compare the results of an interactive survey and the traditional method for collecting active symptoms and medical history in patients with respiratory diseases. **Methods.** The study included 82 patients with respiratory conditions: 45 patients with broncho-obstructive diseases and 37 patients with community-acquired pneumonia, who were divided into subgroups depending on their scores on the Morisky-Green rating scale and the Toronto Alexithymia Scale. The interactive survey was conducted using the respiratory module of the automated system for preliminary syndromic diagnosis “Electronic Clinic”. Statistical analysis of the study results was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results.** The interactive survey identified the following symptoms of diseases more often than the traditional collection of active symptoms and medical history: productive cough, feeling of chest congestion, wheezing ( $p < 0.05$ ), and shortness of breath ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** An interactive survey allows identifying more details about the patient-reported symptoms and minimize the risk of missing important medical information when the doctor is pressed for time or the patients are non-cooperative or have difficulty communicating their feelings and sensations.

**Key words:** collection of active symptoms and medical history, interactive survey, symptoms detailing

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

**Funding.** There was no sponsorship.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient provided written informed consent to participate in the study.

© Demakov I.V. et al., 2024

For citation: Demakov I.V., Katkova A.V., Mishlanov V.Yu., Emelkina V.V. Comparative effectiveness of an interactive survey and the traditional method for collecting active symptoms and medical history. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 592–594 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-592-594

В реальной клинической практике в связи с трудоемкостью подробного детализированного опроса и, как следствие, необходимостью существенных временных затрат на его проведение врачи часто пропускают обстоятельный опрос больного по системам органов [1, 2]. Благодаря цифровизации и автоматизации технологии сбора и переработки, в т. ч. с использованием компьютерных программ, информации о больном, которая заключена в описании различных симптомов и синдромов заболеваний, открываются дополнительные возможности повышения качества оказания медицинской помощи населению.

Целью исследования явилось сравнение результатов применения традиционного метода сбора жалоб и анамнеза и интерактивного опроса у лиц с заболеваниями органов дыхания.

## Материалы и методы

Собраны данные о пациентах с респираторной патологией ( $n = 82$ ): бронхообструктивными заболеваниями ( $n = 45$ ) и внебольничной пневмонией ( $n = 37$ ). Пациенты были распределены на 2 подгруппы. Подгруппу 1 составили пациенты, не приверженные / частично приверженные лечению и / или сотрудничеству (приверженность лечению оценивалась по шкале Мориски–Грин) [3], у которых имеются трудности в описании своих чувств и ощущений врачу (повышенные и высокие значения по Торонтской шкале определения уровня алекситимии (*Toronto Alexithymia Scale – TAS-20-R*) [4]).

Подгруппа 2 была представлена пациентами, склонными к сотрудничеству по шкале Мориски–Грин, без признаков алекситимии согласно TAS-20-R.

Оценка данных традиционным методом опроса респондентов проводилась согласно записям в историях болезни при их госпитализации в пульмонологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4». Интерактивный опрос выполнялся с помощью респираторного модуля автоматизированной системы предварительной синдромной диагностики «Электронная поликлиника».

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы *Statistica 10.0*.

## Результаты

При традиционном методе сбора жалоб часть пациентов с бронхообструктивными заболеваниями давали отрицательный ответ на наличие у них кашля, тогда как при интерактивном опросе был получен положительный ответ на наличие у них отделения мокроты. Соответственно, продуктивный кашель при интерактивном опросе выявлен в 51 % случаев, в отличие от традиционного метода, при котором продуктивный кашель определялся лишь в 20 % случаев.

Чувство заложенности в груди и свистящее дыхание у больных с бронхообструктивными заболеваниями

чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялись при интерактивном опросе по сравнению с использованием традиционного метода: 35,6 и 48,9 % vs 6,7 и 11,1 % случаев соответственно.

При традиционном методе сбора жалоб больные внебольничной пневмонией отрицали наличие у них одышки, но при интерактивном опросе указывали на чувство нехватки воздуха при физической нагрузке, т. е. частота выявления одышки разными способами опроса также различалась ( $p > 0,05$ ) и составила 32,5 и 48,7 % соответственно.

У пациентов, частично приверженных / не склонных к сотрудничеству, либо имеющих трудности в описании своих чувств и ощущений врачу (подгруппа 1), значимо чаще отмечались расхождения в результатах традиционного и интерактивного опросов и наоборот.

## Обсуждение

Ответы пациента при проведении опроса, в первую очередь, зависят от формулировок вопросов. Довольно часто пациент может ассоциировать свои ощущения с одними формулировками вопросов и не ассоциировать – с другими. Это утверждение подтверждается по результатам работ, посвященных, например, анализу вербальных дескрипторов одышки [5].

Как правило, число вопросов, касающихся жалоб и оценки состояния клиничко-функционального статуса, достаточное для обоснования диагностической гипотезы, определяется в значительной степени интуитивно, на основании опыта и знаний врача [1, 2]. Однако самой значимой проблемой при этом является дефицит у врача времени, отведенного на опрос. При применении интерактивного опроса снижается риск пропуска пассивных жалоб, которые могут казаться больному не столь важными и существенными, например такие, как чувство заложенности в груди, свистящее дыхание.

Согласно полученным в ходе исследования различиям в результатах опросов пациентов подгрупп 1 и 2 подтверждены предположения о возможных факторах, оказывающих потенциальное влияние на результаты традиционного и интерактивного опросов, что указывает на возможности последнего повысить качество диагностического процесса, особенно в условиях дефицита времени у врача.

## Заключение

В ходе опроса пациентов традиционным методом сбора жалоб и анамнеза часть респираторных симптомов не были выявлены. Более полная информация о жалобах пациента получена по данным интерактивного опроса по сравнению с традиционным методом сбора жалоб и анамнеза, при этом отмечена минимизация риска пропуска важной медицинской информации в условиях дефицита времени у врача, в т. ч. при опросе пациентов, не приверженных сотрудничеству, либо имеющих трудности в описании своих чувств и ощущений врачу.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Мишланов В.Ю. и др. Биоэтика, искусственный интеллект и медицинская диагностика. Пермь: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера; 2019. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37328999&ysclid=lyffjenie12302857913> [Дата обращения: 08.07.24].
2. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Клиническая диагностика: учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448366.html> [Дата обращения: 08.07.24].
3. Галикеева А.Ш., Шарафутдинова Н.Х., Идрисова Г.Б. и др. Оценка комплаенса пациентов поликлиники и стационара по данным анкетирования. *Социальные аспекты здоровья населения* (сетевое издание). 2023; 69 (5): 9. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-9.
4. Старостина Е.Г., Тэйлор Г.Д., Квилти Л.К. и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 20 (4): 31–38. Доступно на: [https://psychiatr.ru/files/magazines/2010\\_12\\_scp\\_177.pdf](https://psychiatr.ru/files/magazines/2010_12_scp_177.pdf) [Дата обращения: 08.07.24].
5. Мартыненко Т.И., Параева О.С., Дронов С.В., Шойхет Я.Н. Оптимизация ранней нозологической верификации одышки легочного и сердечного генеза. *Пульмонология*. 2014; (1): 27–31. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-27-31 [Дата обращения: 08.07.24].

Поступила: 27.05.24  
Принята к печати: 09.07.24

## References

1. Chuchalin A.G., Chereshev V.A., Mishlanov V.Yu. et al. [Bioethics, artificial intelligence and medical diagnostics]. Permian: Permian gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni akademika E.A.Vagnera; 2019. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37328999&ysclid=lyffjenie12302857913> [Accessed: July 08, 2024] (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Bobkov E.V. [Clinical diagnosis: Textbook]. 3<sup>rd</sup> Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448366.html> [Accessed: July 08, 2024] (in Russian).
3. Galikeeva A.Sh., Sharafudinova N.Kh., Idrisova G.B. et al. [Compliance assessment of polyclinic and hospital patients based on questionnaire data]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* (setevoe izdanie). 2023; 69 (5): 9. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-9 (in Russian).
4. Starostina E.G., Taylor G.D., Kvilti L.K. et al. [A new 20-item version of the Toronto alexithymia scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 2010; 20 (4): 31–38. Available at: [https://psychiatr.ru/files/magazines/2010\\_12\\_scp\\_177.pdf](https://psychiatr.ru/files/magazines/2010_12_scp_177.pdf) [Accessed: July 08, 2024] (in Russian).
5. Martynenko T.I., Paraeva O.S., Dronov S.V., Shoykhet Ya.N. [Improvement in early differentiation of breathlessness due to pulmonary or cardiac disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (1): 27–31. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-27-31 [Accessed: July 08.07.2024] (in Russian).

Received: May 27, 2024  
Accepted for publication: July 09, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Демаков Иван Викторович** – студент III курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 265-97-25; e-mail: vania.kashin@icloud.com

**Ivan V. Demakov**, 3<sup>rd</sup> year student, Faculty of Medicine, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 265-97-25; e-mail: vania.kashin@icloud.com

**Каткова Анастасия Вениаминовна** – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 265-97-25; e-mail: sav02.80@mail.ru (Scopus Author ID: 57203225021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1496-0112>)

**Anastasiya V. Katkova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No.1, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 265-97-25; e-mail: sav02.80@mail.ru (Scopus Author ID: 57203225021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1496-0112>)

**Мишланов Виталий Юрьевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних

болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 265-97-25; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

**Vitaliy Ju. Mishlanov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No.1, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 265-97-25; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

**Емелькина Вероника Владимировна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 265-97-25; e-mail: emelkina.ya97@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-0934-9196>)

**Veronika V. Emelkina**, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No.1, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 265-97-25; e-mail: emelkina.ya97@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-0934-9196>)

### Участие авторов

**Демаков И.В.** – сбор и обработка материала

**Каткова А.В.** – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка статьи и ее доработка

**Мишланов В.Ю.** – редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

**Емелькина В.В.** – статистическая обработка

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

**Demakov I.V.** – collection and processing of the material

**Katkova A.V.** – development of the concept and design of the study, preparation of the article and its revision

**Mishlanov V.Yu.** – text editing, approval of the final version of the article

**Emelkina V.V.** – statistical processing

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

# Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких

В.А.Стенер<sup>1</sup> ✉, Н.А.Царева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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

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

## Резюме

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) – редкая патология неустановленной этиологии, при которой развитие и прогрессирование легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) связано с поражением мелких легочных вен и венул, в т. ч. тромботического характера. Распространенность заболевания составляет 1–2 случая на 10 млн. ВОБЛ характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. **Целью** работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ВОБЛ у женщины 43 лет с предрасполагающими факторами риска развития заболевания и верифицированной мутацией в гене *EIF2AK4*. **Заключение.** На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ВОБЛ и выбора дальнейшей тактики введения пациента. Отмечено, что для пациентов с ВОБЛ критически важно своевременно установить диагноз и назначить лечение, однако применение ЛАГ-специфической терапии может осложнить процесс развитием отека легких.

**Ключевые слова:** веноокклюзионная болезнь легких, клиническое наблюдение, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ЛАГ), ЛАГ-специфическая терапия, легочная артериальная гипертензия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на описание и публикацию ее обезличенных клинических данных.

© Стенер В.А., Царева Н.А., 2024

Для цитирования: Стенер В.А., Царева Н.А. Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 595–598. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-595-598

# Rare clinical case: pulmonary venoocclusive disease

Valeriya A. Stener<sup>1</sup> ✉, Natal'ya A. Tsareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a rare pathology of unknown etiology when the development and progression of pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with damage to small pulmonary veins and venules, including thrombotic lesions. The prevalence of the disease is 1 – 2 cases per 10 million people. PVOD is characterized by rapid progression and poor prognosis. **The aim** of the work was to demonstrate a rare clinical case of PVOD in a 43-year-old woman who had a predisposing risk factor for the development of the disease and a verified mutation in the *EIF2AK4* gene. **Conclusion.** This clinical case illustrates the difficulties of diagnosing PVOD and choosing the further patient management. It is noted that timely diagnosis and initiation of therapy are critically important for patients with PVOD, while the use of PAH-specific therapy might complicate course of the disease by provoking pulmonary edema.

**Key words:** pulmonary veno-occlusive disease, clinical case, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, pulmonary arterial hypertension.

**Conflict of interests.** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Ethical expertise.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The patient gave written informed consent for description and publication of her anonymized clinical data.

© Stener V.A., Tsareva N.A., 2024

For citation: Stener V.A., Tsareva N.A. Rare clinical case: pulmonary venoocclusive disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 595–598 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-595-598

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) — одна из редких патологий, ассоциированных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Этиология ВОБЛ до сих пор не установлена [1]. Ежегодная заболеваемость составляет 1–2 случая на 10 млн. Прогноз ВОБЛ неблагоприятный. Сообщается, что годовая смертность близка к 72 %, а ожидаемая продолжительность жизни составляет 2 года с момента установления диагноза [2]. ВОБЛ впервые описана в 1934 г., однако понимание данного заболевания до сих пор остается неполным [3]. ВОБЛ связана с поражением мелких легочных вен и венул, в т. ч. тромботического характера, которое приводит к повышению давления в легочной артерии (ЛА) и правожелудочковой сердечной недостаточности [4]. Существуют генетически обусловленные наследственные и спорадические формы ВОБЛ. У пациентов с генетически обусловленной наследственной ВОБЛ обнаруживаются биаллельные мутации в гене эукариотического фактора инициации трансляции 2-альфа-киназы 4-го типа (*EIF2AK4*) [5]. Описанные в литературе спорадические случаи зачастую были связаны с факторами риска ВОБЛ, особенно профессиональным воздействием органических растворителей, таких как трихлорэтилен [6]. Клиническая картина и проявления заболевания схожи с таковыми при ЛАГ за редкими отличиями, именно поэтому важна правильная и своевременная верификация диагноза. Ранняя диагностика ВОБЛ имеет решающее значение, поскольку у таких пациентов в ответ на ЛАГ-специфическую терапию без трансплантации легких отмечаются повышение риска развития отека легких и ухудшение прогноза по сравнению с другими формами ЛАГ [7].

Целью работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ВОБЛ у женщины 43 лет с предрасполагающими факторами риска развития заболевания и верифицированной мутацией в гене *EIF2AK4*.

### Клиническое наблюдение

Пациентка 43 лет (1981 года рождения) в 2019 г. стала отмечать слабость, кашель с мокротой после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. В декабре 2022 г. впервые госпитализирована. В результате первичной госпитализации установлен диагноз хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (систолическое давление в ЛА (СДЛА) — 85 мм рт. ст.). Выявлены бронхоэктазия в стадии обострения и гиперурикемия. В январе 2023 г. пациентка перенесла обострение бронхита без госпитализации. В отделение пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 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) поступила 30.01.23 с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках (выраженность одышки по шкале mMRC (*Modified Medical Research Council*) — 3 балла), слабость, сонливость, сухой кашель, утомляемость. В анамнезе отмечается хронический аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз и си-

нусит с 2021 г. Вредных привычек нет, наследственность отягощена бронхиальной астмой по материнской линии, у сестры — саркоидоз легких.

У пациентки выявлена профессиональная вредность — работа с органическими растворителями (трихлорэтилен).

При поступлении общее состояние тяжелое. Индекс массы тела — 22,27 кг / м<sup>2</sup>. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные. Отмечается цианоз губ, набухшие вены шеи. Увеличение щитовидной железы. Деформация дистальных фаланг пальцев кистей в виде «барабанных палочек», ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Частота дыхательных движений — 24 в минуту, насыщение гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>) — 89 % на воздухе, при нагрузке снижается до 83 %, на кислородотерапии — 4 л / мин (95 %). Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Аускультативно выслушивается акцент II тона в точке над ЛА, отмечается положительный венозный пульс, частота сердечных сокращений — 70 в минуту, артериальное давление — 130 / 70 мм рт. ст. При диагностике ВОБЛ осуществлен полный комплекс исследований, необходимых для верификации диагноза, установления клинического класса и исключения всех возможных причин развития данного состояния пациентки.

Результаты лабораторных исследований: по данным общего анализа мочи отмечается протеинурия — 0,348 г / л (референсные значения — 0–0,094 г / л), биохимического анализа крови — повышенный уровень мочево́й кислоты — 456 ммоль / л (референсные значения — 154–357 ммоль / л).

Исследование газового состава крови: концентрация углекислого газа — 24 мм рт. ст. (норма — 41–51 мм рт. ст.). Парциальное давление кислорода — 60 мм рт. ст. (норма 35–49 мм рт. ст.), рН — 7,45 (норма — 7,33–7,43). Сократительная способность миокарда правого желудочка по данным эхокардиографического исследования снижена: трикуспидальная регургитация с градиентом 73 мм рт. ст., пиковая систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) — 9 мм, соотношение TAPSE / СДЛА — 0,1 мм / мм рт. ст., фракция выброса — 60 %, выпот в полости перикарда, признаки выраженной легочной гипертензии СДЛА — 88 мм рт. ст. (рис. 1).

По данным комплексной оценки функции легких регистрировалась низкая диффузионная способность легких — 3,41 мл / мин / мм рт. ст. (34 %<sub>дож.</sub>). Пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) составила 200 м. Обращала на себя внимание выраженная десатурация в процессе выполнения 6-МШТ — SpO<sub>2</sub> сни-

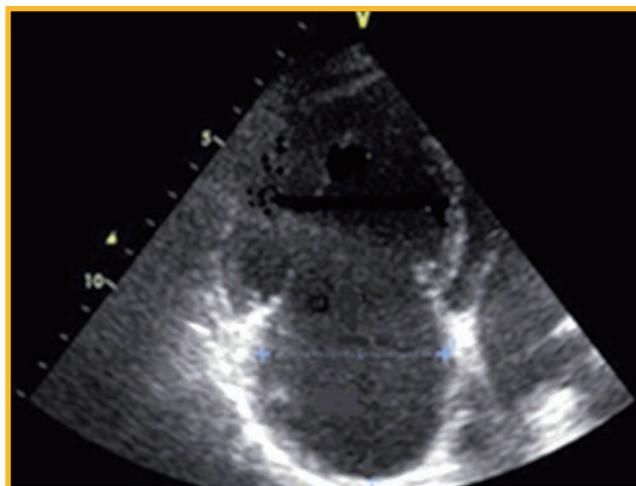


Рис. 1. Эхокардиография. Дилатация правых отделов сердца  
Figure 1. Echocardiography. Dilatation of the right heart

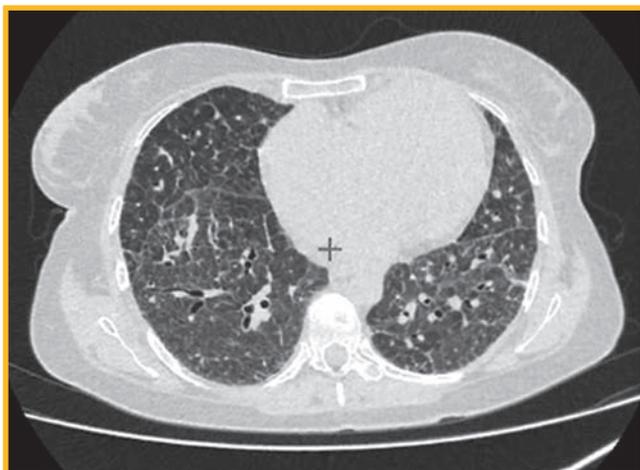


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: центрилобулярное расположение участков «матового стекла», выраженные септальные линии, прикорневая лимфаденопатия

Figure 2. Computed tomography of the chest. Centrilobular arrangement of ground glass areas, emphasized septal lines, hilar lymphadenopathy

зилась с 89 до 83 %. Оценка одышки по шкале Борга повысилась с 3 баллов исходно до 6. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены признаки ВОБЛ: диффузное снижение пневматизации легочной паренхимы с обеих сторон за счет множественных центрилобулярных очагов по типу «матового стекла», выраженные септальные линии и наличие прикорневой лимфаденопатии (рис. 2).

По данным катетеризации правых камер сердца подтвержден прекапиллярный характер легочной гипертензии:

- среднее давление в ЛА — 70 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление — 18 ед. Вуда;
- давление заклинивания ЛА — 9 мм рт. ст.

На основании результатов исследований установлен диагноз ВОБЛ. Пациентка направлена на генетическое типирование для определения наличия биаллельной мутации 2-альфа-киназы 4-го типа (*EIF2AK4*). При подтверждении данной мутации инициирована терапия ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) силденафилом 20 мг 3 раза в сутки. Рекомендовано рассмотрение вопроса о трансплантации легких.

## Обсуждение

Диагностика ВОБЛ в связи с неспецифичностью симптомов вызывает определенные сложности. В настоящее время для верификации диагноза нет необходимости проведения инвазивной манипуляции — открытой биопсии легких с гистологическим подтверждением. Существуют определенные критерии выявления данной патологии:

- снижение диффузионной способности легких < 50 % по данным функциональных легочных тестов;
- тяжелая гипоксемия;
- признаки ЛАГ по результатам КТ ОГК;
- признаки венозного застоя (выраженные септальные линии, центрилобулярное расположение участков «матового стекла», прикорневая лимфаденопатия);

- биаллельная мутация *EIF2AK4* по результатам генетического типирования;
- наличие факторов риска (контакт с органическими растворителями (трихлорэтилен));
- химиотерапия в анамнезе;
- обнаружение сидерофагов в бронхоальвеолярном лаваже при бронхоскопии.

По результатам анализа истории течения заболевания, анамнеза жизни пациентки, при наличии predisposing факторов, данных объективного статуса, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования сформулирован клинический диагноз ВОБЛ.

Вопрос определения тактики дальнейшей терапии пациентки подчеркивается значимостью своевременной диагностики, быстрым течением ВОБЛ и высокой летальностью, однако утвержденного консервативного лечения ВОБЛ пока не разработано. В Европейских рекомендациях по легочной гипертензии последнего консенсуса (2022) выделены всего несколько сообщений о лечении ВОБЛ хирургическим путем [8]. Однако существуют отдельные данные, свидетельствующие о том, что некоторым пациентам с большой осторожностью можно назначать ЛАГ-специфическую терапию [9, 10]. Препаратом выбора в конкретном случае стал ингибитор ФДЭ-5 силденафил 20 мг 3 раза в сутки. По современным представлениям, такая терапия может оказаться полезной, вызывая гемодинамические и функциональные улучшения — регресс вазоконстрикции и ремоделирование сосудов, однако долгосрочный клинический ответ встречается редко. На сегодняшний день единственным вариантом долгосрочного разрешения данной патологии является трансплантация легких.

## Заключение

Подобные клинические наблюдения крайне редки. С учетом того, что ВОБЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом и возможностью развития тяжелого отека легких при назначении медикаментозной ЛАГ-специфической терапии, следует отметить, что каждая дополнительная публикация позволяет акцентировать внимание на важности выявления таких пациентов и своевременной диагностике. Обсуждение клинических наблюдений ВОБЛ способствует расширению осведомленности врачей о данной патологии и инициации проведения исследований для осуществления инновационной терапии, при которой следует ожидать улучшения прогноза жизни таких пациентов.

## Литература

1. Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3): 66–71. Доступно на: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94816>
2. Holcomb B.W. Jr, Loyd J.E., Ely E.W. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000; 118 (6): 1671–1679. DOI: 10.1378/chest.67.4.487.
3. Siddiqui N.A., Charoenpong P. Pulmonary veno-occlusive disease. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585129/>

- Жук Е.А., Кириченко Н.В., Мясоедова С.Е. и др. Особенности диагностики легочной вено-окклюзионной болезни. *Российский кардиологический журнал*. 2012; (3): 88–90. Доступно на: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1234>
- Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 573–606. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/915>
- Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015.
- Montani D.; Achouh L.; Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS scientific document group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (1): 2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- Fakili F., Duzen I.V., Kaplan M., Bayram N.G. A 24-year-old woman with dyspnea, chest pain, and dry cough. *Chest*. 2021; 160 (5): e503–506. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.064.
- Царева Н.А. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231.
- Holcomb B.W. Jr, Loyd J.E., Ely E.W. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000; 118 (6): 1671–1679. DOI: 10.1378/chest.674.487.
- Siddiqui N.A., Charoenpong P. Pulmonary veno-occlusive disease. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585129/>
- Zhuk E.A., Kirichenko N.V., Myasoedova S.E. et al. [Diagnostic specifics of pulmonary veno-occlusive disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; (3): 88–90. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1234> (in Russian).
- [Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3)]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (5): 573–606. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/915> (in Russian).
- Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015.
- Montani D.; Achouh L.; Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS scientific document group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (1): 2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- Fakili F., Duzen I.V., Kaplan M., Bayram N.G. A 24-year-old woman with dyspnea, chest pain, and dry cough. *Chest*. 2021; 160 (5): e503–506. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.064.
- Tsareva N.A. [Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231 (in Russian).

Поступила: 31.05.24  
Принята к печати: 10.07.24

## References

- Tsareva N.A. [Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (3): 66–71. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94816> (in Russian).

Received: May 31, 2024

Accepted for publication: July 10, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Стенер Валерия Александровна** — студентка V курса 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.: (499) 201-21-01; e-mail: valeria.stener@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>)  
**Valeriya A. Stener** — 5<sup>th</sup> year student, 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.: (499) 201-21-01; e-mail: valeria.stener@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>)

**Царева Наталья Анатольевна** — 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); заведующая лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

**Natalya A. Tsareva**, 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); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

### Участие авторов

**Стенер В.А.** — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста  
**Царева Н.А.** — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста  
Оба автора внесли равный 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

**Valeriya A. Stener** — collection and processing of the material, text writing, text editing  
**Natalya A. Tsareva** — concept and design of the study, text writing, text editing

Both authors contributed equally 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.

# Пациент с хронической гипоксемией: клиническое наблюдение

К.И. Чинякова<sup>1,2</sup> ✉, И.В. Демко<sup>1,2</sup>, И.С. Гусева<sup>2</sup>, Ю.Г. Гусева<sup>2</sup>, А.Ю. Крапошина<sup>1,2</sup>, Н.В. Гордеева<sup>1,2</sup>, Е.А. Быханова<sup>1</sup>, Е.С. Минеева<sup>1,2</sup>, А.В. Дегидь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

## Резюме

Одной из редких и труднодиагностируемых причин развития хронической гипоксемии являются артериовенозные мальформаты. Легочная артериовенозная мальформация (ЛАВМ) — это аномальное сообщение между легочной артерией и венами. К частым клиническим проявлениям данной патологии относятся гипоксемия, кровоизлияния и осложнения от отдаленной эмболизации, включая инсульт и абсцессы головного мозга. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с этим редким и потенциально смертельным заболеванием. **Заключение.** На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ЛАВМ. Отмечено, что в диагностический поиск при хронической гипоксемии обязательно нужно включать аномалию сосудов легких.

**Ключевые слова:** хроническая гипоксемия, легочная артериовенозная мальформация, клиническое наблюдение.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** От пациента получено письменное согласие на использование медицинских сведений без указания персональных данных.

© Чинякова К.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Чинякова К.И., Демко И.В., Гусева И.С., Гусева Ю.Г., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Быханова Е.А., Минеева Е.С., Дегидь А.В. Пациент с хронической гипоксемией: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 599–602. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-599-602

## A clinical case of chronic hypoxemia

Ksenia I. Chinyakova<sup>1,2</sup> ✉, Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, Irina S. Guseva<sup>2</sup>, Julia G. Guseva<sup>2</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>1,2</sup>, Natalia V. Gordeeva<sup>1,2</sup>, Elena A. Bykhanova<sup>1</sup>, Elena S. Mineeva<sup>1,2</sup>, Angelina V. Degid<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Arteriovenous malformation is a rare and difficult to diagnose cause of chronic hypoxemia. Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is an abnormal connection between pulmonary arteries and veins. Frequent clinical manifestations of this abnormality include hypoxemia, hemorrhage and complications from distant embolization, including stroke and brain abscesses. **The aim** of our work was to demonstrate a clinical case of this rare and potentially fatal disease. **Conclusion.** This clinical observation demonstrates the difficulties of diagnosing PAVM. The diagnostic search for chronic hypoxemia has to include an abnormality of the pulmonary vessels.

**Key words:** chronic hypoxemia, pulmonary arteriovenous malformation, clinical case

**Conflict of interest.** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

**Ethical review.** Written consent was obtained from the patient to use his medical information without any personal data.

© Chinyakova K.I. et al., 2024

For citation: Chinyakova K.I., Demko I.V., Guseva I.S., Guseva Ju.G., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Bykhanova E.A., Mineeva E.S., Degid A.V. A clinical case of chronic hypoxemia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 599–602 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-599-602

Кислород является важнейшим элементом жизнедеятельности человека. Для поддержания гомеостаза необходим баланс между потребностью и доставкой кислорода, что осуществляется дыхательной и сер-

дечно-сосудистой системами, нарушения в работе которых могут привести к развитию гипоксемии [1].

Гипоксемия определяется снижением парциального давления кислорода в крови [2]. В медицинской

практике выделены 5 основных причин развития гипоксемии [3]:

- атипичное шунтирование крови;
- гиповентиляция легочной ткани;
- анемия;
- пониженная концентрация кислорода в воздухе;
- диффузные нарушения.

Одной из редких и сложно диагностируемой причиной развития хронической гипоксемии являются артериовенозные мальформаты. Легочные артериовенозные мальформации (ЛАВМ) – это аномальные сообщения между легочной артерией и венами [4]. Эти изменения могут быть связаны с наследственными заболеваниями, такими как наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Ослера–Вебера–Рендю), или классифицироваться как идиопатические, если этиология не выявлена [5]. К частым клиническим проявлениям данной патологии относятся гипоксемия, кровоизлияния и осложнения от отдаленной эмболизации, включая инсульт и абсцессы головного мозга [6].

Частота обнаружения ЛАВМ с помощью компьютерной томографии составляет 0,038 %, распространенность – 38 на 100 тыс., т. е. 1 случай на 2 600 обследованных [7].

Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с этим редким, труднодиагностируемым и потенциально смертельным заболеванием.

### Клиническое наблюдение

Пациент Г. 37 лет в течение нескольких лет страдал одышкой, к которой привык. Со слов матери, в детстве «пытел как паровоз», но в пубертатном периоде все прошло. В возрасте 18 лет служил в армии, физические нагрузки переносил удовлетворительно. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит 18 лет по 1 пачке в сутки, индекс курения – 18 пачко-лет.

С 2020 г. вновь отмечена одышка, за медицинской помощью не обращался. Работал водителем, каждое утро перед рейсом при медицинских осмотрах регистрировалось сни-

жение сатурации до 75–80 %, неоднократно направлялся на дообследование, однако к врачу не обращался.

В 2021 г. по результатам анализа крови выявлен эритроцитоз (гемоглобин – 190 г / л). В этом же году впервые направлен на прием к пульмонологу. При обследовании исключены интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) справа выявлены единичные очаги по типу «матового стекла», по данным спирографии (СПГ) – норма, проба с сальбутамолом отрицательная. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – норма. Исследования методом бодиплетизмографии (БПГ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) не выполнены по техническим причинам.

Выставлен рабочий диагноз ИЗЛ, назначен преднизолон, рекомендован повторный визит через 3 мес. Препарат пациент не принимал, на повторный осмотр не явился.

При следующем обращении к пульмонологу через 1 год (декабрь 2022 г.) установлено прогрессирование одышки, появился приступообразный кашель в утренние часы. Для обследования и определения дальнейшей тактики пациент направлен в Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», госпитализирован в пульмонологическое отделение.

При осмотре: диффузный цианоз кожных покровов; концевые фаланги пальцев изменены по типу «барабанных палочек», ногти – по типу «часовых стекол». В легких – единичные сухие хрипы при форсированном дыхании; частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация кислородом артериальной крови – 80 %. Сердечные тоны ритмичные. Частота сердечных сокращений – 90 в минуту, артериальное давление – 120 / 80 мм рт. ст. Отеков нет.

По результатам лабораторных исследований – кислотно-щелочное равновесие в артерии, парциальное давление кислорода в газовой фазе, находящейся в равновесии с кровью, – 64,1 мм рт. ст. Анализ крови на  $\alpha_1$ -антитрипсин – 950 мг / л (норма).

Осмотрен гематологом. Проведено молекулярно-генетическое исследование маркеров миелопролиферативных заболеваний (Jak2, MPL, CALR). Молекулярных данных за хроническое миелопролиферативное заболевание не получено. Установлен диагноз вторичный эритроцитоз.

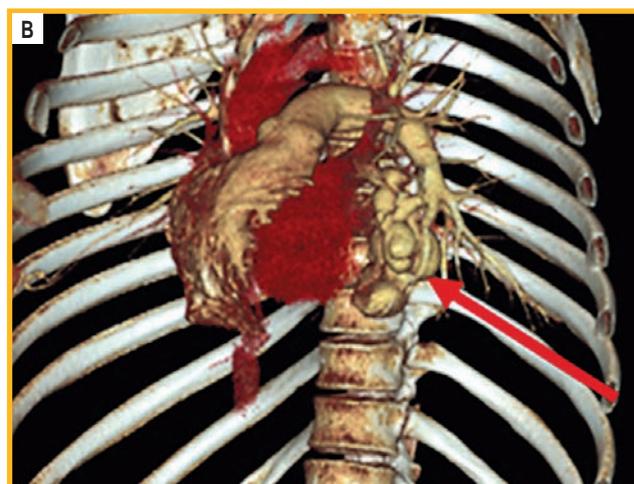


Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 28.11.22

Figure. Computed tomographic scan of the chest dated 28.11.22

По данным МСКТ ОГК справа субплеврально — уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с ретикулярными структурами. По результатам БПГ — структура легких не изменена, жизненная емкость легких — норма. Умеренно повышено бронхиальное сопротивление выдоха.  $DL_{CO}$  — норма.

Данные СПГ: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) — 70–82 %, форсированная жизненная емкость легких ( $ФЖЕЛ$ ) — 100 %,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  — 74–85 %, проба с сальбутамолом положительная, прирост — 12 % (400 мл); ЭхоКГ — без особенностей.

По результатам обследования диагноз ИЗЛ исключен (общая емкость легких — в норме,  $DL_{CO}$  — в норме, характерные изменения по МСКТ ОГК отсутствуют).

Данных за БА также недостаточно. У пациента в анамнезе отмечена одышка в детстве, при дообследовании положительный бронходилатационный тест по СПГ (прирост  $ОФВ_1$  — 12 % (400 мл)), однако приступы удушья отсутствуют, отрицательный аллергологический анамнез, а хроническая гипоксемия для БА нехарактерна. ХОБЛ у пациента исключена ( $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  — 74–85 %).

Были рассмотрены другие возможные причины гипоксемии: пороки сердца и сосудов легких, т. н. «синие» пороки с право-левым шунтом крови (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна и т. п.). По результатам ЭхоКГ данных за пороки сердца не выявлено.

По данным МСКТ ангиопульмонографии выявлены признаки центрального рака правого легкого с отрицательной динамикой (за период от 28.11.22) в виде увеличения размеров. ЛАВМ левого легкого. Артериовенозная фистула в S4 правого легкого (см. рисунок А, В).

Выявлена причина гипоксемии — право-левый шунт на уровне сосудов легких, однако впервые высказано предположение о наличии центрального рака правого легкого с перибронхиальным ростом.

По данным фибробронхоскопии центральный рак не выявлен. Необходима гистологическая верификация диагноза, однако чрезбронхиальную (трансбронхиальную) биопсию легкого ввиду расположения опухоли в корне правого легкого провести технически невозможно.

Выполнена рентгеноконтрастная ангиопульмонография с вентрикулографией. При ангиографии нижней полой вены визуализируется выраженный прямой сброс в легочную артерию. Из ветвей легочной артерии контрастируется гроздевидные дивертикулярные расширения в проекции корня левого легкого.

Магнитно-резонансная томография сердца: сердце расположено типично, в размерах не увеличено. Жидкости в полости перикарда не определяется. Аномалий развития камер сердца не выявлено. Камеры сердца не расширены. В прикорневых отделах правого легкого определяется мягкотканое образование округлой формы с бугристыми контурами, аксиальными размерами до  $3,6 \times 3,0$  см. В прикорневых отделах левого легкого определяется конгломерат варикозно расширенных сосудов.

Пациент консультирован кардиохирургом, после уточнения характера изменений в правом легком (*cancer?*) рекомендовано отправить запрос в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации для определения дальнейшей тактики лечения.

Пациент передан онкологам для верификации диагноза. Выполнена биопсия, по результатам иммуногистохимического исследования — иммуноморфологическая картина плоскоклеточной карциномы. Статус мутации гена *EGFR* —

отрицательный. Учитывая неблагоприятный прогноз, пациенту назначена симптоматическая терапия.

## Заключение

На примере данного клинического наблюдения продемонстрировано, что в диагностический поиск хронической гипоксемии необходимо обязательно включать аномалию сосудов легких, что, возможно, поможет врачам как можно раньше заподозрить такую редкую и опасную патологию, как ЛАВМ, снизить риски фатальных осложнений и улучшить качество жизни данных пациентов.

## Литература

1. Sarkar M., Niranjana N., Banyal P.K. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017; 34 (1): 47–60. DOI: 10.4103/0970-2113.197116.
2. Graham H.R., Kamuntu Y., Miller J. et al. Hypoxaemia prevalence and management among children and adults presenting to primary care facilities in Uganda: a prospective cohort study. *PLoS Glob. Public Health*. 2022; 2 (4): e0000352. DOI: 10.1371/journal.pgph.0000352.
3. Грачев В.И., Севрюков И.Т. Гипоксия и гипоксемия, их причины и последствия для человека. *NJD-iScience*. 2018; 17 (2): 12–30. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-i-gipoksemiya-ih-prichiny-i-posledstviya-dlya-cheloveka/viewer>
4. Salibe-Filho W., Oliveira F.R., Terra-Filho M. Update on pulmonary arteriovenous malformations. *J. Bras. Pneumol*. 2023; 49 (2): e20220359. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220359.
5. Faughnan M.E., Granton J.T., Young L.H. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1186–1194. DOI: 10.1183/09031936.00061308.
6. Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (11): 1217–1228. DOI: 10.1164/rccm.201407-1254CI.
7. Nakayama M., Nawa T., Chonan T. et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern. Med*. 2012; 51 (13): 1677–1681. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7305.

Поступила: 31.05.24  
Принята к печати: 27.06.24

## References

1. Sarkar M., Niranjana N., Banyal P.K. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017; 34 (1): 47–60. DOI: 10.4103/0970-2113.197116.
2. Graham H.R., Kamuntu Y., Miller J. et al. Hypoxaemia prevalence and management among children and adults presenting to primary care facilities in Uganda: a prospective cohort study. *PLoS Glob. Public Health*. 2022; 2 (4): e0000352. DOI: 10.1371/journal.pgph.0000352.
3. Grachev V.I., Sevryukov I.T. [Hypoxia and hypoxemia, their causes and consequences for humans]. *NJD-iScience*. 2018; 17 (2): 12–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-i-gipoksemiya-ih-prichiny-i-posledstviya-dlya-cheloveka/viewer> (in Russian).
4. Salibe-Filho W., Oliveira F.R., Terra-Filho M. Update on pulmonary arteriovenous malformations. *J. Bras. Pneumol*. 2023; 49 (2): e20220359. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220359.
5. Faughnan M.E., Granton J.T., Young L.H. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1186–1194. DOI: 10.1183/09031936.00061308.
6. Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (11): 1217–1228. DOI: 10.1164/rccm.201407-1254CI.
7. Nakayama M., Nawa T., Chonan T. et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern. Med*. 2012; 51 (13): 1677–1681. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7305.

Received: May 31, 2024  
Accepted for publication: June 27, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Чинякова Ксения Игоревна** — аспирант кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 043-99-13; e-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-5218>)

**Ksenia I. Chinyakova**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (913) 043-99-13; e-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-5218>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Lung and Allergology Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Гусева Ирина Сергеевна** — врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (908) 218-25-57; e-mail: family-duck@mail.ru

**Irina S. Guseva**, Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (908) 218-25-57; e-mail: family-duck@mail.ru

**Гусева Юлия Геннадьевна** — врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (905) 088-34-34; e-mail: YuLianna.1992@mail.ru

**Julia G. Guseva**, Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (905) 088-34-34; e-mail: YuLianna.1992@mail.ru

**Крапошина Ангелина Юрьевна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 990-37-67; angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

**Angelina Yu. Kraposhina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor

V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (902) 990-37-67; angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

**Гордеева Наталья Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>)

**Natalia V. Gordeeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>)

**Быханова Елена Александровна** — ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 977-69-63; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2623-5310>)

**Elena A. Bykhanova**, Clinical Resident, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (902) 977-69-63; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2623-5310>)

**Минеева Елена Сергеевна** — аспирант кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 300-78-94; e-mail: yelena.mineeva94@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4840-1498>)

**Elena S. Mineeva**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (923) 300-78-94; e-mail: yelena.mineeva94@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4840-1498>)

**Дегидь Ангелина Владимировна** — студентка VI курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 961-61-77; e-mail: daw20200@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9794-429X>)

**Angelina V. Degid**, 6<sup>th</sup> year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (902) 961-61-77; e-mail: daw20200@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9794-429X>)

## Участие авторов

**Чинякова К.И.** — курация пациента, концепция и дизайн статьи, редактирование текста

**Демко И.В.** — концепция и дизайн статьи, финальное редактирование текста

**Гусева И.С.** — курация пациента, сбор и обработка данных

**Гусева Ю.Г.** — курация пациента, сбор и обработка данных

**Крапошина А.Ю.** — обработка, написание текста

**Гордеева Н.В.** — концепция и дизайн статьи, редактирование текста

**Быханова Е.А.** — обработка, обзор литературы, написание текста

**Минеева Е.С.** — обработка, обзор литературы, написание текста

**Дегидь А.В.** — обзор литературы

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

**Chinyakova K.I.** — patient management, concept and design of the article, text writing and editing

**Demko I.V.** — concept and design of the article, final text editing

**Guseva I.S.** — patient management, data collection and processing

**Guseva Ju.G.** — patient management, data collection and processing

**Kraposhina A.Yu.** — processing of the material, text writing

**Gordeeva N.V.** — concept and design of the article, text editing

**Bykhanova E.A.** — processing of the material, literature review, text writing

**Mineeva E.S.** — processing of the material, literature review, text writing

**Degid A.V.** — literature review

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.

# Влияние экзогенного оксида азота на состояние микроциркуляции крови: клинично-экспериментальное изучение

В.И.Козлов<sup>1</sup> ✉, С.М.Рыжакин<sup>1</sup>, Е.Г.Сабанцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

## Резюме

В настоящее время оксид азота (NO) рассматривается в качестве сигнальной молекулы, играющей роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме. **Целью** исследования явилось изучение в экспериментальных условиях воздействия экзогенного NO на сосуды микроциркуляторного русла и состояние в них кровотока для патогенетического обоснования применения NO-терапии и коррекции микроциркуляторных нарушений. **Материалы и методы.** Исследование выполнялось на белых крысах линии Вистар. Также проведены модельные эксперименты по коррекции с помощью NO-терапии микроциркуляторных нарушений, вызванных воспалительно-деструктивным поражением слизистой оболочки рта, на зашечном мешке хомячка. **Результаты.** В результате применения NO в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта эффективность проводимой терапии повысилась. **Заключение.** Установлено, что ключевым фактором позитивного влияния экзогенного NO в терапевтических дозах на микроциркуляцию крови является активизация вазомоторной активности микрососудов.

**Ключевые слова:** экзогенный оксид азота, микроциркуляция крови, заболевания слизистой оболочки полости рта, эндотелий-зависимая вазодилатация.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/ЕЕС.

© Козлов В.И. и соавт., 2024.

Для цитирования: Козлов В.И., Рыжакин С.М., Сабанцева Е.Г. Влияние экзогенного оксида азота на состояние микроциркуляции крови: клинично-экспериментальное изучение. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 603–605. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-603-605

# Effects of exogenous nitric oxide on blood microcirculation: experimental research of therapeutic effect

Valentin I. Kozlov<sup>1</sup> ✉, Sergey M. Ryzhakin<sup>1</sup>, Elena G. Sabantseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

## Abstract

Currently, nitric oxide (NO) is considered a signaling molecule that acts as a universal regulator of many physiological processes in the body. **The purpose** of this research was to study the effects of exogenous NO on microcirculatory vessels and their blood flow under experimental conditions for the pathogenetic justification of NO therapy and correction of microcirculatory disorders. **Methods.** Effects of exogenic NO on microvessels of cranial pia mater were studied in white Wistar rats. Another set of experiments was carried out in hamsters to correct microcirculatory disorders caused by inflammatory-destructive lesions of the oral mucosa of the cheek pouch with NO therapy. **Results.** The effectiveness of the complex treatment of inflammatory-destructive diseases of the oral mucosa has increased with the use of NO. **Conclusion.** It has been established that the key factor in the positive effect of exogenous NO in therapeutic doses on blood microcirculation is the activation of vasomotor activity of microvessels. **Key words:** exogenous nitric oxide, blood microcirculation, diseases of the oral mucosa, endothelium-dependent vasodilation.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflicts of interest.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the study.

**Ethical review.** The study was carried out in accordance with the principles of European Council Directive 86/609/EEC.

© Kozlov V.I. et al., 2024

For citation: Kozlov V.I., Ryzhakin S.M., Sabantseva E.G. Effects of exogenous nitric oxide on the state of blood microcirculation: clinical and experimental study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 603–605 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-603-605

Оксид азота (NO) рассматривается в настоящее время как сигнальная молекула, играющая роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме и являющаяся важным посредником в микрососудистых реакциях. Установлено, что при воздействии экзогенного NO на сосуды микроциркуляторного русла происходят разнонаправленные реакции микрососудов и связанные с ними внутрисосудистые и внесосудистые эффекты.

Целью исследования явилось изучение в экспериментальных условиях воздействия экзогенного NO на сосуды микроциркуляторного русла и состояния в них кровотока для патогенетического обоснования применения NO-терапии при коррекции микроциркуляторных нарушений.

## Материалы и методы

Опыты по витальной микроскопии сосудов мягкой мозговой оболочки в бассейне средней мозговой артерии проводились по методике «открытого окна в черепе» при вскрытой твердой мозговой оболочке. Работа выполнена на белых крысах линии Вистар. Также проведены модельные эксперименты на защечном мешке хомячка по коррекции с помощью NO-терапии микроциркуляторных нарушений, вызванных воспалительно-деструктивным поражением слизистой оболочки рта. В стоматологической клинике проведено лечение больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями слизистой оболочки рта с применением NO-терапии.

Состояние микроциркуляции регистрировалось с помощью TV-биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Воздействие экзогенным NO на микрососуды осуществлялось аппаратом «Плазон-Т» (производитель — Научно-исследовательский институт энергетического машиностроения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э.Баумана») в режиме максимального содержания NO в воздушном потоке (1 500 л / мин); доза определялась временем экспозиции (30, 40, 50 и 60 с).

## Результаты

Воздействие экзогенного NO на сосуды мягкой оболочки головного мозга при времени экспозиции 30, 40, 50 с оказывает стимулирующее влияние на ми-

кроциркуляцию, которое проявляется в повышении кровотока, усилении флуксуций и повышении вазомоторной активности на тканевом уровне. Выявлен градиент реактивности микрососудов на NO-воздействии, максимум которого смещен в зону прекапиллярных сосудов (прекортикальных артериол).

Реакция прекортикальных (прекапиллярных) артериол носит дозозависимый характер, при этом реакция микрососудов возрастает по мере увеличения дозы NO-воздействия. При превышении терапевтического порога, который для крысы составляет 60 с, наблюдалось угнетающее влияние на микроциркуляцию в микрососудах коры головного мозга крысы, что проявлялось в снижении уровня тканевого кровотока, ослаблении флуксуций и уменьшении вазомоторной активности.

Воздействие экзогенного NO на микрососуды слизистой оболочки защечного мешка хомячка в условиях моделирования ее воспалительно-деструктивного поражения позволило выявить позитивное влияние NO-терапии на восстановление микроциркуляции, что проявлялось в повышении уровня капиллярного кровотока и снижения застойных явлений в веноулярном звене микрососудистого русла.

## Обсуждение

При использовании NO в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта (плоского лишая, рецидивирующего афтозного и герпетического стоматита) отмечено повышение эффективности проводимой терапии. По результатам клинических наблюдений показано, что повышение микроциркуляции крови в слизистой оболочке рта под действием NO способствовало сокращению сроков нормализации гемодинамики в микрососудах и активизации репаративных процессов в области эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта.

## Заключение

Представлен механизм эндотелий-зависимой вазодилатации в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла и стабилизации барьерных свойств эндотелиальной выстилки микрососудов. Установлено, что ключевым фактором позитивного влияния экзогенного NO в терапевтических дозах на микроциркуляцию крови является активизация вазомоторной активности микрососудов.

### Информация об авторах / Authors Information

**Козлов Валентин Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 434-50-55 (доб.: 1947); e-mail: kozlov-vi@rudn.ru

**Valentin I. Kozlov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named

after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 434-50-55 (add.: 1947); e-mail: kozlov-vi@rudn.ru

**Рыжакин Сергей Михайлович** — к. б. н., заместитель директора по учебной работе по специальности «Лечебное дело», доцент кафедры анатомии человека Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 787-38-03 (доб. 1954); e-mail: ryzhakin-sm@rudn.ru

**Sergey M. Ryzhakin**, Candidate of Biology, Deputy Director for Academic Affairs in the specialty “General Medicine”, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 787-38-03 (add.: 1954); e-mail: ryzhakin-sm@rudn.ru

**Сабанцева Елена Геннадьевна** — д. м. н., доцент, заведующая учебной частью кафедры терапевтической стоматологии имени профессора В.С.Иванова Федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 684-55-74; e-mail: terstom.rmapo@yandex.ru

**Elena G. Sabantseva**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Academic Department, Department of Therapeutic Dentistry named after Professor V.S.Ivanov, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (495) 684-55-74; e-mail: terstom.rmapo@yandex.ru

#### Участие авторов

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

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

## Шамиль Зарифович Загидуллин.

### К 80-летию со дня рождения

### Shamil' Z. Zagidullin. To the 80<sup>th</sup> birthday



14 августа 2024 г. исполняется 80 лет профессору ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России Шамилю Зарифовичу Загидуллину.

Шамиль Зарифович родился в 1944 г. в Уфе. По окончании в 1967 г. Башкирского государственного медицинского института и аспирантуры (1970) Ш.З.Загидуллин работал младшим научным сотрудником в Уфимском НИИ гигиены и профзаболеваний, с 1971 г. вся педагогическая и научная деятельность Ш.З.Загидуллина связана с Башкирским государственным медицинским университетом (БГМУ): начал с ассистента, затем занимал должность доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней, в 1984–2019 гг. — заведующего кафедрой, в настоящее время является профессором кафедры.

В 1971 г. Ш.З.Загидуллин защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1992 г. — докторскую диссертацию «Эпидемиология болезней сердечно-сосудистой системы и органов дыхания и пути их профилактики среди населения крупного промышленного города».

Диапазон научных интересов Ш.З.Загидуллина весьма широк и включает в себя эпидемиологию заболеваний органов дыхания, разработку новых методов диагностики и терапии заболеваний органов дыхания, курорто- и кумысолечение, исследование коморбидности заболеваний легких с различными

патологиями, применение цифровых технологий и искусственного интеллекта в пульмонологии. Высоккоквалифицированный педагог, Ш.З.Загидуллин создал научно-педагогическую школу пульмонологов и терапевтов в Республике Башкортостан. Под его руководством подготовлены 8 докторов и 56 кандидатов медицинских наук, в т. ч. по направлениям «пульмонология» и «аллергология-иммунология» — 7 докторских и 21 кандидатская, готовятся 4 кандидатские диссертации.

Ш.З.Загидуллин является автором более 850 научных работ, 16 монографий, 4 изобретений, 5 рацпредложений, редактором 15 сборников научных трудов по внутренним болезням и курортологии.

Как региональный руководитель Шамиль Зарифович участвовал в российских многоцентровых проектах по эпидемиологии ИБС, ХОБЛ, проектов «Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России», международных многоцентровых клинических исследованиях. Материалы научно-исследовательских работ Шамиля Зарифовича использовались при создании республиканских целевых программ по профилактике и лечению неинфекционных заболеваний, новым медицинским технологиям, развитию санаториев и курортов региона.

В 1997–2017 гг. Ш.З.Загидуллин занимал должность главного внештатного пульмонолога Минздрава Республики Башкортостан, в течение многих лет являлся председателем научного общества терапевтов Республики Башкортостан.

За активную деятельность в области научных исследований, заслуги в области практического здравоохранения Ш.З.Загидуллин отмечен многими почетными званиями и наградами: «Заслуженный врач Башкирской ССР» (1991), «Почетный работник высшего профессионального образования РФ» (2002), «Отличник здравоохранения РФ» (2003), «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2009), награжден орденом Дружбы народов (2024), является лауреатом премии по медицине имени Г.Н.Терегулова Академии наук Республики Башкортостан.

В настоящее время большую часть творческой деятельности профессора Ш.З.Загидуллина занимает создание очерков по истории развития пульмонологической и терапевтической службы в Башкортостане, особое внимание уделяется роли выдающихся ученых, научной и практической деятельности врачей и ученых в годы Великой Отечественной войны.

*Редколлегия и члены редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Шамиля Зарифовича с юбилеем, желают ему здоровья, благополучия и воплощения творческих идей.*

## Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой

### In memory of Lidiya D. Sidorova



Академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, почетный профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт Лидия Дмитриевна Сидорова являлась видным представителем Новосибирской научной терапевтической школы.

Лидия Дмитриевна родилась 26 сентября 1926 г. в Белогорске Амурской области. Окончив в 1949 г. Новосибирский государственный медицинский институт, Лидия Дмитриевна прошла здесь путь от ассистента кафедры до доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, которой руководила в течение 24 лет.

В 1958 г. Лидия Дмитриевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Проницаемость кровеносных капилляров и общий белок сыворотки у больных легочными нагноениями», в 1968 г. — докторскую диссертацию на тему «Острый лейкоз (распространение, патогенез, этиология, клиника и лечение)».

В 1982 г. Л.Д.Сидорова избрана членом-корреспондентом АМН СССР, в 1985 г. — главным научным секретарем СО АМН СССР. В 1990–2001 гг. являлась заместителем Председателя СО РАМН, с 1993 г. — академиком РАМН, с 2001 г. — членом Президиума СО РАМН, с 2013 г. — академиком Отделения медицинских наук РАН.

Основными задачами Лидии Дмитриевны как заместителя председателя по научной работе Сибирского отделения (СО) РАН являлись развитие пульмонологического направления в регионе и объединение усилий врачей смежных специальностей.

В 1990-х годах при непосредственном участии Л.Д.Сидоровой стали формироваться пульмонологическое, гематологическое, нефрологическое, гастроэнтерологическое направления с учетом экологических особенностей в медицине Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока.

С 2000-х годов постоянно проходят Сидоровские пульмонологические чтения, организуемые учениками Л.Д.Сидоровой, в ходе которых обсуждаются новейшие достижения в пульмонологии и трудные случаи, что является отличной школой для практических врачей. При активном участии Л.Д.Сидоровой создан Новосибирский областной пульмонологический центр.

Л.Д.Сидоровой опубликовано более 400 научных работ. Под ее руководством подготовлены и защищены 12 докторских и 75 кандидатских диссертаций. Совместно с коллегами и учениками опубликованы монографии «Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири», «Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза», учебное пособие «Внутренние болезни».

За период работы в Президиуме СО РАН Лидия Дмитриевна курировала раздел научно-организационной деятельности, работу клиник, была председателем Экспертного совета при Президиуме СО РАН, длительное время возглавляла Совет старейшин Президиума, Этический комитет, Комиссию по аттестации врачей клиник СО РАН.

Л.Д.Сидорова вела активную общественную работу — была членом Президиума Комитета женщин СССР и Комиссии по помилованию при Администрации Новосибирской области, возглавляла Областной совет женщин. В 2002 г. ей было присвоено звание «Женщина года».

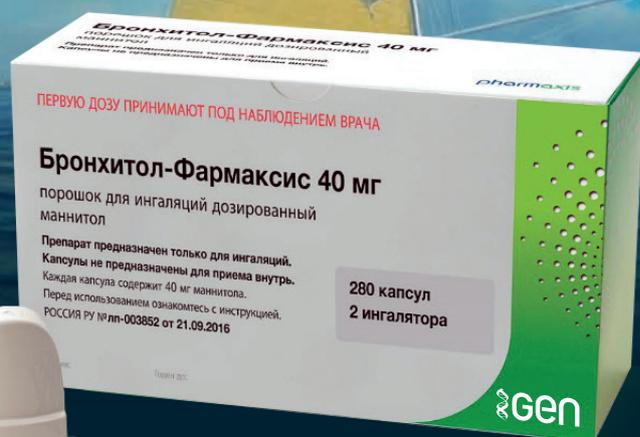
За заслуги перед наукой и здравоохранением Л.Д.Сидорова награждена медалями «За доблестный труд», «За трудовое отличие» и «Ветеран труда», орденом «За заслуги перед отечеством II степени», знаком «Отличник здравоохранения». Ей присвоены звания Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, Почетный гражданин Новосибирской области.

Эрудированный клиницист, Лидия Дмитриевна много сил отдавала воспитанию будущих врачей, развитию практического здравоохранения, а ее исследования в области гематологии и пульмонологии являются значительным вкладом в отечественную медицину.

# Бронхитол-Фармаксис™ маннитол



Быстродействующий муколитик и регидратант дыхательных путей, который способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и повышению объема форсированного выдоха (ОФВ1) при муковисцидозе<sup>1,2</sup>



pharmaxis

Информация предназначена для медицинских специалистов

1. Общая характеристика лекарственного препарата Бронхитол-Фармаксис от 06.05.2024.
2. Daviskas E, Rubin BK. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. Expert Rev Respir Med 2013;7(1):6575.

На правах рекламы

ЛП-Н(005383)-(PT-RU) от 06.05.2024

