

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA  
RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 36, № 3, 2026

Интерстициальные заболевания легких





**Сергей Николаевич Авдеев** – д. м. н., профессор, академик РАН; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФGAOУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Редакционная колонка

Дорогие коллеги!

Перед Вами тематический выпуск журнала «Пульмонология», в котором объединены оригинальные исследовательские работы и современные обзоры, посвященные интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ).

ИЗЛ остаются одними из наиболее сложных заболеваний в респираторной медицине, с исходами часто столь же неблагоприятными, как и при запущенных злокачественных новообразованиях. Несмотря на десятилетний прогресс в диагностике и лечении, ИЗЛ продолжают оставаться неуклонно прогрессирующими заболеваниями для многих пациентов. Смертность остается высокой, а бремя для пациентов, лиц, осуществляющих уход, и системы здравоохранения огромно, поэтому ИЗЛ остаются предметом интенсивных исследований и клинических инноваций. С 1990 г. глобальная заболеваемость ИЗЛ увеличилась на 119 % и сегодня составляет около 30 % от всех хронических респираторных заболеваний, и в ближайшие десятилетия ожидается увеличение глобального бремени ИЗЛ.

Отличительной чертой ИЗЛ является их гетерогенность. Термин «ИЗЛ» охватывает спектр фиброзирующих и воспалительных заболеваний легких – от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) до ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, гиперчувствительного пневмонита и более редких состояний, таких как плевропаренхимальный фиброэластоз. Каждый подтип характеризуется уникальными клиническими, рентгенологическими и морфологическими особенностями, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению.

Воспалительные и фиброзные компоненты ИЗЛ весьма разнообразны, поэтому современные методы терапии направлены либо на уменьшение воспаления, либо на борьбу с фиброзом, чем и обусловлены различные терапевтические результаты. Стандартом лечения должно стать индивидуализированное ведение пациентов, основанное на фенотипировании заболевания и личных ценностях пациентов.

Сегодня тема ИЗЛ снова на подъеме. Благодаря усовершенствованным диагностическим инструментам, более глубокому пониманию биологических процессов и богатому терапевтическому потенциалу есть основания надеяться на улучшение результатов лечения пациентов в ближайшие годы.

В текущем номере журнала представлена новая версия клинических рекомендаций по саркоидозу, одобренная Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации (2025), по данным которых освещаются современные сведения об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении саркоидоза.

Большой интерес представляют также обновленные рекомендации по классификации интерстициальных пневмоний (ИП) ERS / ATS, обобщенные *Е.И.Шмелевым* и *С.Н.Авдеевым*. В новом документе предложены 3 основных изменения: расширение понятия «интерстициальная пневмония» за счет включения вторичных причин; введение новых субкатегорий ИП; выделение таких субкатегорий, как интерстициальные нарушения и нарушения альвеолярного накопления.

В статье *Е.Е.Архангельской и соавт.* изучен профиль экспрессии матричных РНК при ИЛФ и прогрессирующих легочных фиброзах. Показано, что снижение экспрессии некоторых мРНК может использоваться как неинвазивный биомаркер прогрессирующих фиброзирующих заболеваний легких.

На многочисленной когорте пациентов с ИЛФ *А.А.Прошкиной и соавт.* продемонстрировано, что наиболее ценным параметром для выявления тяжелой легочной гипертензии является выраженная десатурация во время физической нагрузки.

*Н.В.Трушенко и соавт.* представлены работы о коморбидных состояниях и значении паттерна обычной интерстициальной пневмонии при фибротических ИЗЛ.

Значительный интерес представляют клинические наблюдения с описанием случаев как спорадического лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), так и ЛАМ, ассоциированного с туберозным склерозом, саркоидоподобной реакции на фоне терапии биологическим препаратом, поражения легких вследствие курения электронных сигарет, а также подробное описание случая применения антифибротической терапии при прогрессирующем легочном фиброзе у пациента с саркоидозом.

Надеемся, что представленная информация будет полезна в Вашей ежедневной клинической практике.

Научный редактор  
журнала «Пульмонология»

*С.Н.Авдеев*

# Содержание

## Передовая статья

Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Левина Ю.А., Авдеев С.Н.

Клиническое значение коморбидных заболеваний при идиопатическом легочном фиброзе и гиперчувствительном пневмоните ..... 375

## Клинические рекомендации

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Визель А.А., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Белевский А.С., **Борисов С.Е.**, Васильева И.А., Визель И.Ю., Васильев И.В., Гармаш Ю.Ю., Геппе Н.А., Зайцев А.А., Зиченко Ю.С., Костинов М.П., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Макарьянц Н.Н., Малахов А.Б., **Малявин А.Г.**, Петров Д.В., Попова Е.Н., Романов В.В., Самсонова М.В., Сивокозов И.В., Соловьева И.П., Старшинова А.А., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тинькова В.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М., Эсаулова Н.А., Яблонский П.К.

Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации 2025 ..... 389

Шмелев Е.И., Авдеев С.Н.

Обновление Международной междисциплинарной классификации интерстициальных пневмоний: заявление Европейского респираторного / Американского торакального обществ (обзор новых рекомендаций) ..... 414

## Оригинальные исследования

Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Першина Е.С., Неклюдова Г.В., Лавгинова Б.Б., Суворова О.А., Надточий Н.Б., Авдеев С.Н.

Прогностическое значение паттерна обычной интерстициальной пневмонии для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких ..... 422

Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Пылаев Т.Е., Веретенников С.С., Шаповалова Т.Г., Козлова И.В.

Профиль экспрессии матричных РНК как потенциальный биомаркер идиопатического и прогрессирующего легочного фиброза: пилотное исследование ..... 435

Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Атаман К.С., Жукова Д.О., Мерзоева З.М., Гайитдинова В.В., Авдеев С.Н.

Предикторы тяжелой легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ..... 443

Айсанов З.Р., Лещенко И.В.

Сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиотропия бромид в форме аэрозоля для ингаляций и порошкового ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: результаты клинического исследования ..... 456

Камаев А.В., Ключина Ю.Б., Трусова О.В., Шапорова Н.Л.

Персонализация терапии легкой бронхиальной астмы у подростков для достижения контроля: многоцентровое исследование применения циклосонида в реальной клинической практике ..... 468

## Обзоры

Визель А.А., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель И.Ю.

Место системных глюкокортикостероидов и метотрексата в лечении саркоидоза: обсуждение новой позиции ..... 480

## Заметки из практики

Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Пономарева Н.Д.

Лимфангиолейомиоматоз: краткий обзор литературы и клинические наблюдения ..... 489

Канаева Т.В., Кароли Н.А.

Лимфангиолейомиоматоз, ассоциированный с туберозным склерозом: клиническое наблюдение ..... 497

Резник Е.В., Алиева Л.Х., Яровой М.Д., Попова А.С., Васильев Ю.А.

Идиопатический легочный фиброз как причина тяжелой дыхательной недостаточности в геронтологической практике ..... 506

Поваляева Л.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Колесникова А.Т., Вахляев М.А., Краснов Н.В., Росликowa Е.С., Скопцова Н.В., Улитина А.Ю.

Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет ..... 513

Кулешиова Н.А., Мухина О.А., Бобрикова Е.Н., Белоглазова И.П., Круглова Т.С., Паршин В.В., Моисеева Ю.П., Караулов А.В., Лысенко М.А., Визель А.А., Фомина Д.С.

Лекарственно-индуцированная саркоидоподобная реакция на фоне анти-IL-4, -13-терапии у пациента с T2-ассоциированными коморбидностями: клиническое наблюдение ..... 522

Мукатова И.Ю., Серикова А.С., Визель А.А.

Редкий случай антифибротической терапии у пациентки с фиброзирующим саркоидозом легких ..... 532

## Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Визель А.А., Гырешкинова Н.С., Демко И.В., Киняйкин М.Ф., Козырева Л.С., Костина Н.Э., Мерзоева З.М., Мецержакова О.А., Мирзулава Н.Г., Моховиков Г.И., Петрова Д.В., Поваляева Л.В., Позднякова О.Ю., Симонайтес С.В., Тетенева А.В., Трофименко И.Н., Федотов В.Д., Царева Н.А., Цома В.В.

Возможности применения препарата гексапептида сукцината в фармакотерапии заболеваний органов дыхания: резолюция Совета экспертов ..... 538

## Письма в редакцию

Ответы главного редактора журнала А.Г.Чучалина на письма читателей ..... 547

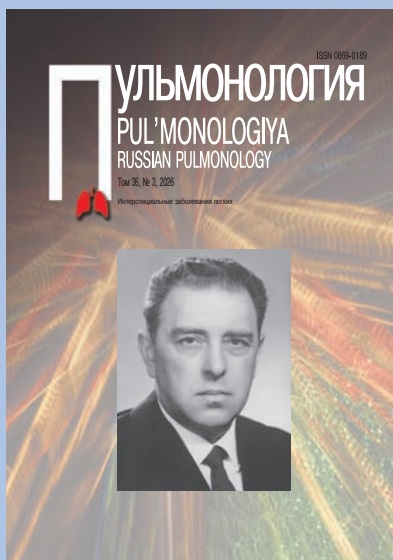
## Рецензии

Рецензия академика РАН, д. м. н., профессора А.Г.Чучалина на монографию С.Ю.Дворецкого и А.Л.Акопова «Практическое руководство по торакальной хирургии» ..... 549

## Юбилей

Николай Антонович Дидковский. К 85-летию со дня рождения ..... 551

Эльдар Хусеевич Анаев. К 60-летию со дня рождения ..... 552



Михаил Львович Шулуток (1925–2004).

Фотопортрет

Описание см. на 3-й странице обложки



Научно-практический журнал  
«Пulьмонология»

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 «Пulьмонология» 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: 115054, Москва,  
Озерковская наб., 50, стр. 1, офис 22,  
редакция журнала «Пulьмонология»  
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 11.06.2026

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пulьмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2026

Использование материалов журнала в коммерческих целях возможно только по согласованию с редакцией

# Contents

## Editorial

Trushenko N.V., Lavginova B.B., Levina I.A., Avdeev S.N.

Clinical significance of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis ..... 375

## Clinical guidelines

Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Vigel A.A., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Belevsky A.S., **Borisov S.E.**, Vasilyeva I.A., Vigel I.Yu., Vasiliev I.V., Garmash Yu.Yu., Geppe N.A., Zaitsev A.A., Zinchenko Yu.S., Kostinov M.P., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Makaryants N.N., Malakhov A.B., **Malyavin A.G.**, Petrov D.V., Popova E.N., Romanov V.V., Samsonova M.V., Sivokozov I.V., Solovyova I.P., Starshinova A.A., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tinkova V.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Frantsuzovich L.Ya., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M., Esaulova N.A., Yablonskiy P.K.

Sarcoidosis: federal clinical guidelines 2025 ..... 389

Shmelev E.I., Avdeev S.N.

Update of the International Multidisciplinary Classification of Interstitial Pneumonias: European Respiratory Society/American Thoracic Society statement (overview of the new guidelines)..... 414

## Original studies

Trushenko N.V., Levina Ju.A., Volkov A.V., Yudkina N.N., Pershina E.S., Nekludova G.V., Lavginova B.B., Suvorova O.A., Nadochiy N.B., Avdeev S.N.

Prognostic significance of the usual interstitial pneumonia pattern in interstitial lung diseases ..... 422

Arkhangelskaya E.E., Lyamina S.V., Pylaev T.E., Veretennikov S.S., Shapovalova T.G., Kozlova I.V.

mRNA expression profile as a potential biomarker for idiopathic and progressive pulmonary fibrosis: a pilot study ..... 435

Proshkina A.A., Tsareva N.A., Nekludova G.V., Ataman K.S., Zhukova D.O., Merzhoeva Z.M., Gainidinova V.V., Avdeev S.N.

Predictors of severe pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis ..... 443

Aisanov Z.R., Leshchenko I.V.

Comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium bromide in the form of aerosol for inhalation and a powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a clinical study ..... 456

Kamaev A.V., Klyukhina Yu.B., Trusova O.V., Shaporova N.L.

Personalization of therapy for mild asthma in adolescents to achieve control: a multicenter study of ciclesonide in real clinical practice ..... 468

## Reviews

Vigel A.A., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vigel I.Yu.

The place of systemic corticosteroids and methotrexate in the treatment of sarcoidosis: discussion of a new position ..... 480

## Clinical cases

Leshchenko I.V., Glushkova T.V., Ponomareva N.D.

Lymphangioliomyomatosis: a brief literature review and clinical cases ..... 489

Kanaeva T.V., Karoli N.A.

Lymphangioliomyomatosis associated with tuberous sclerosis: a clinical case report ..... 497

Reznik E.V., Alieva L.Kh., Iarovoi M.D., Popova A.S., Vasiliev Yu.A.

Idiopathic pulmonary fibrosis as a cause of severe respiratory insufficiency in geriatric practice ..... 506

Povalyayeva L.V., Borodulina E.A., Borodulin B.E., Kolesnikova A.T., Vakhlyayev M.A., Krasnov N.V., Roslikova E.S., Skoptsova N.V., Ulitina A.Y.

E-cigarette or vaping use-associated lung injury ..... 513

Kuleshova N.A., Mukhina O.A., Bobrikova E.N., Beloglazova I.P., Kruglova T.S., Parshin V.V., Moiseeva Yu.P., Karaulov A.V., Lysenko M.A., Vigel A.A., Fomina D.S.

Drug-induced sarcoidosis-like syndrome associated with anti-IL-4, -13 inhibitor therapy in a patient with T2-associated comorbidities: clinical case ..... 522

Mukatova I.Yu., Serikova A.S., Vigel A.A.

A rare case of antifibrotic therapy in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis ..... 532

## Clinical pharmacology

Avdeev S.N., Antonov V.N., Vigel A.A., Gyrgeshkinova N.S., Demko I.V., Kinyaikin M.F., Kozyreva L.S., Kostina N.E., Merzhoeva Z.M., Meshcheryakova O.A., Mirtskhulava N.G., Mikhovikov G.I., Petrova D.V., Povalyayeva L.V., Pozdnyakova O.Y., Simonaityte S.V., Teteneva A.V., Trofimenko I.N., Fedotov V.D., Tsareva N.A., Tsoma V.V.

Potential of hexapeptide succinate in the pharmacotherapy of respiratory diseases: resolution of the Board of Experts ..... 538

## Letters to the editorial office

Chief Editor Alexander G. Chuchalin responds to readers' letters ..... 547

## Critique reviews

Critique review by Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor A.G.Chuchalin of the monograph by S.Yu.Dvoretzky and A.L.Akopov "Practical Guide to Thoracic Surgery" ..... 549

## Anniversaries

Nikolay A. Didkovskiy. To the 85<sup>th</sup> birthday ..... 551

Eldar Kh. Anaev. To the 60<sup>th</sup> birthday ..... 552



Mikhail L. Shulutko (1925 – 2004).

Photo portrait

Description see 3<sup>rd</sup> cover page



## Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

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 PUL'MONOLOGIYA 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>

PUL'MONOLOGIYA 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

Ozerkovskaya nab., 50, build. 1, office 22  
Moscow, 115054, Russia  
The PUL'MONOLOGIYA 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 11.06.2026

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, 2026

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 Института материнства и детства 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, 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 Института материнства и детства 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. Людвиг 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 Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, 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; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

### Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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 Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA 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)

**Arschang 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 Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, 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. Vizeľ**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, 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-Yasenetskiy 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 ПСПбГМУ 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)

**Кондратьева Елена Ивановна**, д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза и кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра имени академика Н.П.Бочкова, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области (Москва, Россия)

**Котляр 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)

**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)

**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 Diseases at the Institute of Higher and Continuing Professional Education of the Research Centre for Medical Genetics, Deputy Director for Research of the Research Clinical Institute of Childhood Healthcare Ministry of Moscow Region (Moscow, 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 Region 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 of 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 Mirrahimov 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)

**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)

**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, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

**Жильбер Массар**, доктор медицины, профессор, иностранный член РАН, 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)

**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)

**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, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

**Gilbert Massard**, Doctor of Medicine, Professor, foreign member of the Russian Academy of Sciences, 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. Shapороva**, 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)

# Клиническое значение коморбидных заболеваний при идиопатическом легочном фиброзе и гиперчувствительном пневмоните

Н.В.Трушенко<sup>1,2</sup> ✉, Б.Б.Лавгинова<sup>1</sup>, Ю.А.Левина<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1</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, стр. 10

## Резюме

Коморбидные заболевания являются важным фактором, влияющим на течение и прогноз интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Однако сравнительные данные о структуре и клиническом значении коморбидности при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и гиперчувствительном пневмоните (ГП) остаются ограниченными. Целью исследования являлась оценка распространенности и клинического значения коморбидных заболеваний у пациентов с ИЛФ и ГП. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены пациенты ( $n = 621$ ) с ИЛФ ( $n = 229$ ) и ГП ( $n = 392$ ). Период наблюдения составил 12 мес. Анализировались клиничко-демографические, функциональные и рентгенологические характеристики, сопутствующие заболевания, индекс коморбидности Чарльсона и индекс GAP (*Gender, Age, Physiology*). У всех пациентов исследовалась функция внешнего дыхания, выполнялись эхокардиография и компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки, проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). **Результаты.** У большинства пациентов (66,2 %) выявлено от 1 до 3 коморбидных заболеваний, при этом  $\geq 4$  сопутствующих заболеваний отмечено у 19,6 % пациентов. Пациенты с ИЛФ характеризовались более высоким индексом коморбидности Чарльсона по сравнению с лицами с ГП ( $p < 0,001$ ). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, легочная гипертензия и сахарный диабет (СД). У пациентов с ИЛФ чаще выявлялись эмфизема и бронхообструктивные заболевания ( $p < 0,05$ ). Увеличение числа коморбидностей и показателя индекса Чарльсона ассоциировались с более высокой оценкой по шкале GAP, уменьшением пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ и большей выраженностью одышки по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC*). Наличие  $\geq 2$  коморбидных заболеваний ассоциировалось с увеличением риска летального исхода (площадь под кривой (AUC) – 0,587;  $p = 0,01$ ), как и индекс Чарльсона  $\geq 4$  баллов (AUC – 0,608;  $p = 0,002$ ; *log-rank*  $p = 0,007$ ). ССЗ были связаны с более выраженными функциональными нарушениями и снижением толерантности к физической нагрузке, а СД являлся независимым неблагоприятным прогностическим фактором, особенно у пациентов с ГП (отношение шансов – 2,58;  $p = 0,016$ ). **Заключение.** Коморбидные заболевания широко распространены при ИЛФ и ГП и оказывают значимое влияние на клиническое течение и прогноз заболевания. Оценка коморбидности, включая индекс Чарльсона, может рассматриваться как дополнительный инструмент стратификации риска у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, гиперчувствительный пневмонит, коморбидность, индекс Чарльсона, легочная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, эмфизема, интерстициальные заболевания легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, авторами не заявлен.

**Финансирование.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 19-23). Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Левина Ю.А., Авдеев С.Н. Клиническое значение коморбидных заболеваний при идиопатическом легочном фиброзе и гиперчувствительном пневмоните. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 375–388. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-375-388

## Clinical significance of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup> ✉, Baina B. Lavginova<sup>1</sup>, Iuliia A. Levina<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1</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, build. 10, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Comorbidities are important factors influencing the course and prognosis of interstitial lung diseases (ILDs). However, comparative data on the structure and clinical significance of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP) remain limited. **The aim** was to assess the prevalence and clinical significance of comorbidities in patients with IPF and HP. **Methods.** This single-center prospective observational study included 621 patients (229 with IPF, 392 with HP) with a 12-month follow-up. Clinical, demographic, functional, and radiological characteristics, comorbidities, the Charlson Comorbidity Index (CCI), and the GAP (Gender, Age, Physiology) index were analyzed. All patients underwent pulmonary function testing, the 6-minute walk test (6MWT), echocardiogram, and high-resolution computed tomography scan of the chest. **Results.** Most patients (66.2%) had 1 – 3 comorbidities, while 19.6% had  $\geq 4$  comorbidities. Patients with IPF had significantly higher CCI scores than those with HP ( $p < 0.001$ ). The most common comorbidities were hypertension, cardiovascular disease (CVD), gastroesophageal reflux disease, pulmonary hypertension, and diabetes mellitus. Emphysema and obstructive airway diseases were more frequent in IPF ( $p < 0.05$ ). A higher comorbidity burden and higher CCI scores correlated with higher GAP scores, shorter 6MWT distance, and more severe dyspnea (mMRC scale). The presence of  $\geq 2$  comorbidities was associated with increased mortality risk (AUC 0.587,  $p = 0.01$ ), as was CCI  $\geq 4$  (AUC 0.608,  $p = 0.002$ ;  $\log$ -rank  $p = 0.007$ ). CVD was associated with greater functional impairment and reduced exercise tolerance, while diabetes mellitus was an independent adverse prognostic factor, particularly in HP (OR 2.58,  $p = 0.016$ ). **Conclusion.** Comorbidities are highly prevalent in both IPF and HP and significantly influence disease course and prognosis. Assessment of comorbidity burden, including the CCI, may serve as an additional risk-stratification tool in patients with fibrosing ILDs.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, comorbidity, Charlson Comorbidity Index, pulmonary hypertension, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, emphysema, interstitial lung diseases.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to this publication.

**Funding.** The authors declare the absence of external funding for the research and publication of the article.

**Ethical review.** The research protocol was approved by the Local Ethics Committee 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) (protocol №19-23). All patients signed voluntary informed consent for participation in the study and publication of their medical data.

© Trushenko N.V. et al., 2026

For citation: Trushenko N.V., Lavginova B.B., Levina I.A., Avdeev S.N. Clinical significance of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 375–388 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-375-388

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний, отличающихся по этиологии, патогенезу, прогнозу и тактике лечения. Кроме того, пациенты с различными ИЗЛ отличаются по демографическим показателям, статусу курения и сопутствующим заболеваниям, которые также оказывают существенное влияние на течение и прогноз ИЗЛ [1, 2].

Взаимосвязь ИЗЛ с сопутствующими / коморбидными заболеваниями обусловлена наличием общих факторов риска (например, возраст, курение, генетические предикторы), вовлечением в патогенез (например, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)), ряд патологий могут быть осложнением основного заболевания или его терапии (легочная гипертензия (ЛГ), сахарный диабет (СД)). Ряд других заболеваний развиваются независимо от ИЗЛ, предшествуют их возникновению, но оказывают значимое влияние на риски прогрессирования и прогноз при ИЗЛ [3].

Коморбидные заболевания оказывают влияние на ведение пациентов с ИЗЛ с разных аспектов:

- влияние на клинические проявления и прогноз;
- сложности в проведении дифференциального диагноза;
- ограничения в проведении инвазивных вмешательств для верификации диагноза и оценке прогрессирования болезни;
- потенцирование нежелательных явлений проводимой терапии основного заболевания.

ИЗЛ, сопровождающиеся развитием легочного фиброза (ЛФ), характеризуются выраженными клиническими симптомами, существенным снижением толерантности к физической нагрузке и качеством жизни (КЖ), плохим прогнозом [4, 5]. При этом своевременная диагностика и адекватное лечение

коморбидных заболеваний может существенно повлиять на клинические проявления, КЖ и прогноз у этих пациентов, что является крайне актуальным для клинической практики, учитывая ограниченные возможности терапии ИЗЛ, особенно при фибротических формах.

Идиопатический ЛФ (ИЛФ) – одна из наиболее частых форм идиопатических интерстициальных пневмоний, характеризуемых наличием паттерна обычной интерстициальной пневмонии и развитием прогрессирующего ЛФ. ИЛФ развивается преимущественно у пожилых пациентов, чаще у лиц мужского пола и при наличии курения в анамнезе [1].

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – также одно из наиболее распространенных ИЗЛ, обусловленное возникновением иммуноопосредованной реакции на воздействие ингаляционных антигенов, которое часто сопровождается развитием ЛФ и неблагоприятным прогнозом [2]. Важно отметить, что распространенность ГП выше у пациентов старше 55 лет, но при этом заболевание реже развивается у курильщиков [6].

В то же время по данным одного из недавно проведенных метаанализов было показано, что мультиморбидность (одновременное наличие  $\geq 2$  хронических заболеваний) встречается в 37,2 % случаев в общей популяции и достигает 51,5 % у лиц старше 60 лет [7]. Таким образом, проблема коморбидных заболеваний при ИЛФ и ГП с учетом возраста пациентов, развития дыхательной недостаточности и целого ряда других патогенетических факторов, а также в силу высоких прогностических рисков, становится крайне актуальной для клинической практики.

Целью настоящего исследования являлось изучение распространенности, а также клинического значе-

ния и влияния на прогноз коморбидных заболеваний при ИЛФ и ГП.

## Материалы и методы

На базе клиники пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие пациенты ( $n = 621$ ) старше 18 лет с установленными диагнозами ИЛФ ( $n = 229$ ) и ГП ( $n = 392$ ). Динамическое наблюдение осуществлялось в течение 12 мес.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

Диагнозы устанавливались мультидисциплинарной комиссией на основании клинических данных, профессионального и бытового анамнеза, результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК), а также при наличии морфологических данных и результатов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Установление диагноза ГП соответствовало положениям консенсуса Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*), Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society – JRS*), Латиноамериканского торакального общества (*Latin American Thoracic Society – ALAT*) (2020) [8].

Диагноз ИЛФ устанавливался согласно международным рекомендациям ATS / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), / JRS / ALAT (2022) [9].

При определении демографических и клинических характеристик пациентов анализировались следующие показатели:

- возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ);
- длительность заболевания;
- статус курения;
- выраженность одышки по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC*);
- степень выраженности кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и Лестерскому опроснику для оценки влияния кашля на КЖ пациентов (*Leicester Cough Questionnaire – LCQ*);
- толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- оценка симптомов ГЭРБ согласно опроснику по первичной диагностике ГЭРБ (*Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire – GerdQ*).

Особое внимание уделялось оценке коморбидности и прогностических факторов. Для каждого пациента рассчитывался индекс коморбидности Чарльсона – валидизированная система количественной

оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогноз выживаемости пациента. Каждое сопутствующее заболевание оценивалось определенным количеством баллов в зависимости от его прогностической значимости, после чего рассчитывался суммарный индекс с учетом возраста пациента. Тяжесть заболевания и прогноз также оценивались с использованием индекса GAP (*Gender, Age, Physiology*), включающего пол, возраст и показатели функции легких.

У всех пациентов выполнялись исследование функции внешнего дыхания, при котором оценивались следующие показатели:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>);
- соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ;
- общая емкость легких (ОЕЛ);
- функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ);
- остаточный объем легких (ООЛ);
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивались размеры правых отделов сердца, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и показателя систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion – TAPSE*), проводился также анализ газового состава артериальной крови.

Прогрессирование ЛФ оценивалось согласно критериям ATS / ERS / JRS / ALAT (2022) как наличие  $\geq 2$  из следующих признаков в течение 1 года:

- ухудшение респираторных симптомов;
- абсолютное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$ <sub>долж.</sub>;
- или
- DL<sub>CO</sub>  $\geq 10\%$ <sub>долж.</sub>;
- прогрессирование изменений по данным КТВР ОГК.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха (IQR) либо среднего значения и стандартного отклонения в зависимости от типа распределения. Для сравнения количественных переменных использовались критерии Манна–Уитни, Уилкоксона и Краскела–Уоллиса, категориальных – критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для оценки взаимосвязей между показателями коморбидности, индексом GAP, клиническими характеристиками и функциональными параметрами применялись методы линейной и логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ), а также ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 621$ ) с клиническими диагнозами ИЛФ ( $n = 229$ ) и ГП ( $n = 392$ ). Среди пациентов с ГП преобладали паци-

енты с фибротической формой – 89,9 %. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При сравнении пациентов с ИЛФ и ГП получены ожидаемые различия по возрасту, полу, статусу курения.

**Таблица 1**  
**Общая характеристика пациентов**  
**Table 1**  
**General characteristics of patients**

Характеристика	ИЛФ	ГП	$p$
Возраст, лет	69 (62–74)	64 (56–70)	0,0001
Пол, %:			
• женский	36	58	0,0001
• мужской	64	42	
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	27 (24–30,2)	28,4 (25–32)	0,004
Курение, $n$ (%)	131 (57)	113 (28)	0,0001
Индекс курения, пачко-лет	30 (11–45)	9 (0–25)	0,0001
Стаж заболевания, мес.	37,5 (19–75)	39 (21–75)	0,681
Оценка по GАР:			
• баллы	4 (3–5)	3 (2–4)	0,0001
• стадия	2 (1–2)	1 (1–2)	0,0001
ЧСС	83 (77–90)	85 (78–94)	0,103
ЧДД	20 (18–22)	20 (18–22)	0,669
Число пациентов, $n$ (%):			
• с цианозом	60 (26)	79 (20)	0,083
• с отеками	21 (9)	39 (10)	0,887
• с симптомом «барабанных палочек»	89 (39)	106 (27)	0,002
Одышка по шкале mMRC, баллы	3 (2–3)	3 (2–3)	0,417
Число пациентов с кашлем, $n$ (%)	189 (83)	312 (80)	0,382
Оценка кашля по ВАШ	4,5 (3–7)	5 (2–7)	0,712
Оценка по опросникам, баллы:			
• LCQ	13,6 (11–16,4)	13,2 (11–16)	0,886
• GerdQ	6,5 (4–7)	6 (4–10)	0,489
Результаты 6-МШТ:			
• дистанция, м	320 (210–395)	390 (258–480)	0,0001
• SpO <sub>2</sub> , % <sub>исх.</sub>	94 (92–96)	94 (92–96)	0,939
• SpO <sub>2</sub> после теста, %	87 (81–90)	85 (80–89)	0,029
ФЖЕЛ:			
• л	2,5 (2–3,1)	2,04(1,6–2,7)	0,0001
• % <sub>допж.</sub>	71 (57,5–84,5)	65 (53–78)	0,001
ОФВ <sub>1</sub> :			
• л	2,11 (1,6–2,48)	1,7 (1,31–2,22)	0,0001
• % <sub>допж.</sub>	78 (64–89)	68,6 (54–82)	0,0001
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	85 (79–91)	86 (81–91)	0,164
ФОЕ:			
• л	2,33 (1,72–2,99)	1,97 (1,52–2,45)	0,0001
• % <sub>допж.</sub>	71 (59–88)	63 (55–81)	0,108
ОЕЛ:			
• л	3,88 (3,13–4,89)	3,4 (2,7–4,26)	0,001
• %	66 (54–76)	63 (53–74)	0,145

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 379

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 378

DL <sub>CO</sub> , % <sub>дож.</sub>	40 (31–54,5)	44 (33,5–58,1)	0,038
Дилатация, л (%):			
• ПЖ	23 (10)	21 (6)	0,018
• ПП	22 (9)	20 (5)	0,015
Линейный размер, мм:			
• ПЖ	38,5 (37–43,5)	37 (35–39)	0,004
• ЛЖ	43 (43–47)	43 (42–46)	0,087
Объем ЛП, мл	56 (51–70)	48 (43–56)	0,0001
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	16 (14–19)	15 (13–17)	0,019
ФВ ЛЖ, %	61 (56–64)	62 (59–65)	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	38 (30–50)	40 (32–48)	0,844
TAPSE, мм	23 (22–24)	23 (23–25)	0,064
СДЛА / TAPSE	0,53 (0,38–0,63)	0,58 (0,48–0,7)	0,009
ЛГ по результатам ЭхоКГ, л (%)	81 (35)	136 (35)	0,136
СРБ, мг / л	5,05 (2–10,4)	5 (2,7–10)	0,839
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	66,4 (58–78)	67 (56–76)	0,724
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	37 (33–41)	39 (35–42)	0,065
pH	7,42 (7,38–7,45)	7,42 (7,39–7,45)	0,826
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	319 (266–381)	328 (273–366)	0,887
Прием препаратов, л (%):			
• ГКС	65 (28)	191 (49)	0,0001
• иммуносупрессанты (микофенолата мофетил, азатиоприн)	3 (1)	47 (12)	0,0001
• нинтеданиб	42 (18)	39 (10)	0,022
• пирфенидон	19 (8)	12 (3)	0,085
ДКТ, л (%)	53 (23)	126 (32)	0,022
Прогрессирование, л (%)	48 (21)	119 (30)	0,002
Летальность, л (%)	48 (21)	58 (15)	0,012

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ИМТ – индекс массы тела; GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; LCQ (*Leicester Cough Questionnaire*) – Лестерский опросник для оценки влияния кашля на КЖ пациентов; GerdQ (*Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire*) – опросник по первичной диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ОЕЛ – общая емкость легких; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; CPI (*Composite Physiologic Index*) – сводный физиологический индекс; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) – показатель систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана; ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; СРБ – С-реактивный белок; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; FiO<sub>2</sub> – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ГКС – глюкокортикостероиды; ДКТ – длительная кислородотерапия.

У пациентов с ИЛФ выявлены следующие отличия:

- большая тяжесть по шкале GAP;
- меньшая величина дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ;
- более низкие показатели DL<sub>CO</sub> (%<sub>дож.</sub>);
- ряд отличий по основным показателям ЭхоКГ, включая размеры правых отделов сердца.

У пациентов с ГП отмечены более низкие показатели SpO<sub>2</sub> в конце 6-МШТ, ФЖЕЛ, (%<sub>дож.</sub>), ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>дож.</sub>) и ОЕЛ (л). Между пациентами с ИЛФ и ГП не выявлено существенных различий по клиническим проявлениям заболевания (оценка одышка по шкале mMRC, кашля по ВАШ, LCQ) и кислородному статусу (парциального давления в артериальной крови кислорода (PaO<sub>2</sub>) и углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>), фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO<sub>2</sub>), соотношения PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>).

Коморбидность в общей выборке пациентов:

- без коморбидных заболеваний – 88 (14,2 %) пациентов;
- 1–3 – 411 (66,2 %);
- ≥ 4 – 122 (19,6 %).

При этом число коморбидностей оказывало значимое влияние на прогноз заболевания (ОШ – 1,19; 95%-ный ДИ – 1,02–1,39;  $p = 0,027$ ). В ходе ROC-анализа значимое влияние числа коморбидностей на летальный исход подтвердилось (площадь под кривой (AUC) – 0,587; 95%-ный ДИ – 0,521–0,654;  $p = 0,01$ ). Пороговое значение числа коморбидностей, оказывающих значимое влияние на летальность, составило ≥ 2 (чувствительность – 69,8 %, специфичность – 72,9 %).

Важно также отметить, что число коморбидностей и показатели индекса Чарльсона значимо различались

между пациентами с различными стадиями по шкале GAP.

Среднее число коморбидностей в соответствии со стадией заболевания:

- I – 2 (1–3);
- II – 2 (1–4);
- III – 3 (2–3) ( $p < 0,05$ ).

Средний показатель индекса Чарльсона в соответствии со стадией заболевания, баллы:

- I – 3 (4–5);
- II – 4 (3–5);
- III – 6 (4–7) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

В ходе корреляционного анализа выявлена взаимосвязь индекса Чарльсона с возрастом, курением и индексом курения (пачко-лет), при этом при построении модели множественной линейной регрессии ( $R^2 = 431$ ) наиболее значимое влияние на данный показатель оказывали возраст пациентов ( $p < 0,0001$ ) и курение ( $p = 0,033$ ).

Индекс Чарльсона находился в корреляционной связи с дистанцией, пройденной при выполнении

6-МШТ ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,0001$ ) и оценкой по шкале mMRC ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,00001$ ). При проведении регрессионного анализа подтвердилось значимое влияние индекса Чарльсона на показатели дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ ( $p < 0,0001$ ), и оценку в баллах по шкале mMRC ( $p < 0,0001$ ).

Индекс Чарльсона был значимым предиктором летального исхода в общей выборке пациентов (ОШ – 1,195; 95%-ный ДИ – 1,06–1,35;  $p = 0,005$ ). Значимое влияние индекса Чарльсона с пороговым значением 4 балла на летальность подтвердилось при проведении ROC-анализа (чувствительность – 63,8 %, специфичность – 71,2 %; AUC – 0,608; 95%-ный ДИ – 0,541–0,675;  $p = 0,002$ ) и при построении кривых выживаемости методом Каплана–Мейера (прогностическая) (*long-rank* тест –  $p = 0,007$ ) (рис. 2).

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями как при ИЛФ, так и при ГП были гипертоническая болезнь (ГБ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых преобладали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недо-

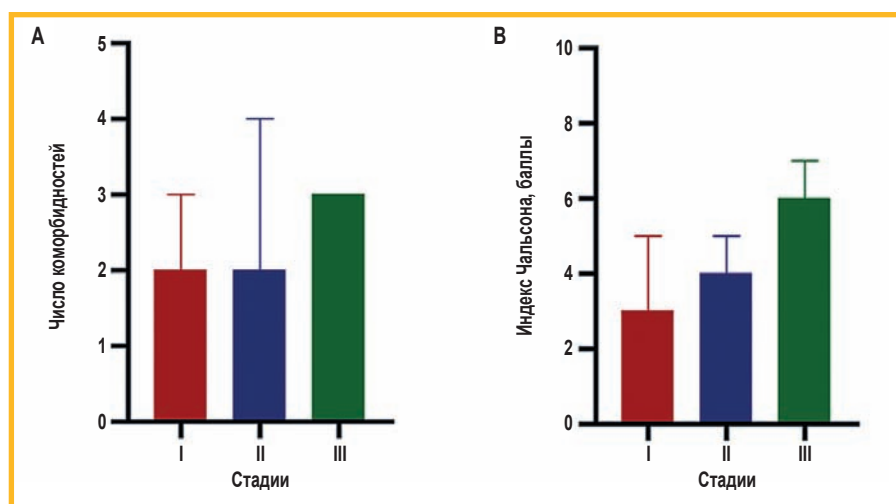


Рис. 1. Сравнение числа коморбидных заболеваний и индекса Чарльсона у пациентов с различными стадиями по шкале GAP: А – сравнение числа коморбидностей; В – сравнение показателей индекса Чарльсона

Figure 1. Comparison of the Number of Comorbidities and Charlson Comorbidity Index in Patients with Different GAP Stages: A – comparison of the number of comorbidities; B – comparison of Charlson Comorbidity Index values

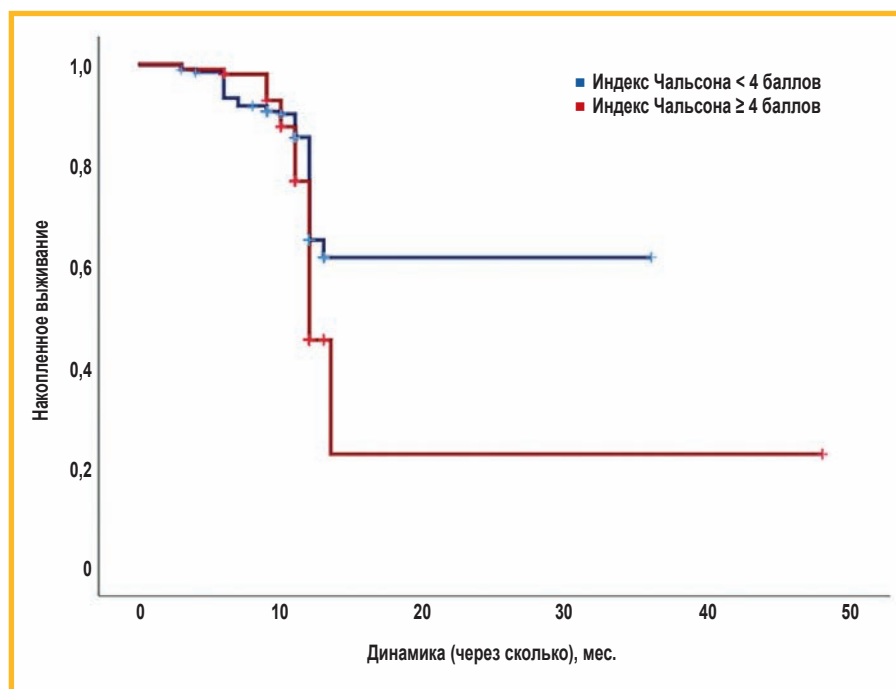


Рис. 2. Кривая выживаемости Каплана–Мейера: зависимость выживаемости от индекса Чарльсона

Figure 2. Kaplan – Meier survival curve: association between survival and Charlson comorbidity index

статочность (ХСН); обращает на себя внимание также высокая распространенность ЛГ в обеих группах (37 и 35 % соответственно). Кроме того, в обеих группах часто встречались ГЭРБ, СД и бронхообструктивные заболевания (БОЗ) (рис. 3).

При сравнении пациентов с ИЛФ и ГП получены значимые различия по числу коморбидностей, индексу Чарльсона и наличию ССЗ, БОЗ, онкологических заболеваний (табл. 2).

### Сердечно-сосудистые заболевания

Распространенность ССЗ среди пациентов с ИЛФ составила 62 %, при ГП – 44 %. При проведении корреляционного анализа наиболее значимые связи выявлены между наличием в анамнезе ССЗ и возрастом

пациентов ( $r = 0,24, p < 0,0001$ ), стадией по шкале GAP ( $r = 0,23, p < 0,0001$ ), одышкой по шкале mMRC ( $r = 0,22, p < 0,0001$ ), дистанцией в 6-МШТ ( $r = -0,3, p < 0,0001$ ),  $DL_{CO}, \%_{\text{долж.}}$  ( $r = -0,212; p = 0,015$ ),  $PaO_2 / FiO_2$  ( $r = -0,27, p < 0,0001$ ), курением ( $r = 0,21; p = 0,007$ ), ИМТ ( $r = 0,23; p = 0,003$ ).

При этом при проведении множественного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами наличия у пациентов с ИЛФ, ГП и ССЗ были возраст пациентов (ОШ – 1,097; 95%-ный ДИ – 1,052–1,144,  $p < 0,0001$ ) и  $PaO_2 / FiO_2$  (ОШ – 0,994; 95%-ный ДИ – 0,989–0,998;  $p = 0,009$ ). При проведении ROC-анализа полученные результаты подтвердились: возраст старше 60 лет (чувствительность – 82,2 %, специфичность – 63 %; AUC – 0,640; 95%-ный ДИ – 0,596–0,684;  $p < 0,0001$ ),  $PaO_2 / FiO_2 < 300$

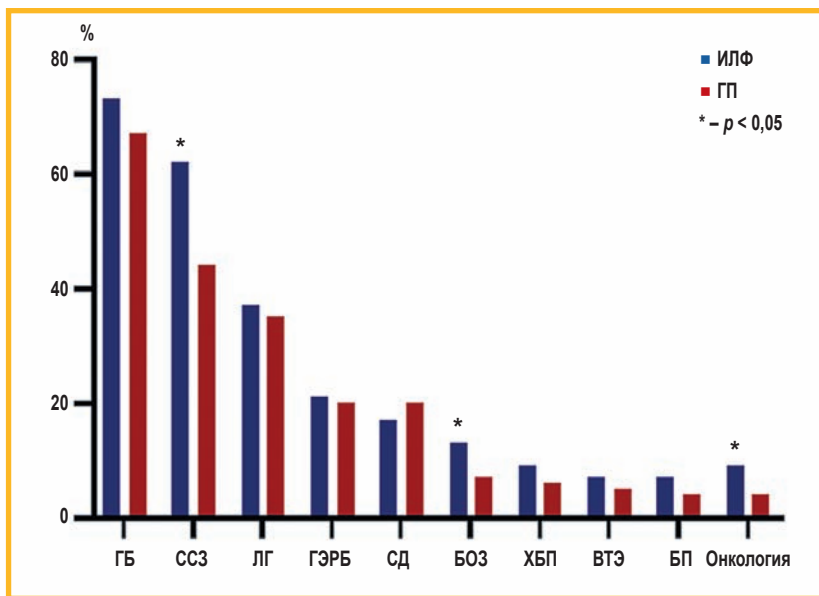


Рис. 3. Распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ГБ – гипертоническая болезнь; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛГ – легочная гипертензия; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СД – сахарный диабет; БОЗ – бронхообструктивные заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ВТЭ – венозная тромбоземболия; БП – болезнь печени; \* –  $p < 0,05$ .

Figure 3. Prevalence of comorbid diseases in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis  
Note: \*,  $p < 0,05$ .

Таблица 2  
Коморбидные заболевания при идиопатическом легочном фиброзе и гиперчувствительном пневмоните; n (%)

Table 2  
Comorbidities associated with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis; n (%)

Коморбидность	ИЛФ (n = 229)	ГП (n = 392)	p
Среднее число коморбидностей	2 (1–4)	2 (1–3)	0,002
Индекс Чарльсона	4 (3–6)	3 (2–5)	0,0001
ГБ	167 (73)	262 (67)	0,227
ССЗ	143 (62)	173 (44)	0,0001
ЛГ	85 (37)	139 (35)	0,794
ГЭРБ	49 (21)	78 (20)	0,757
СД	38 (17)	79 (20)	0,287
БОЗ	30 (13)	26 (7)	0,013
ХБП	20 (9)	22 (6)	0,185
Заболевания печени	15 (7)	20 (5)	0,477
Венозные тромбоземболии в анамнезе	16 (7)	16 (4)	0,252
Онкологические заболевания	20 (9)	17 (4)	0,036

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ГБ – гипертоническая болезнь; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛГ – легочная гипертензия; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СД – сахарный диабет; БОЗ – бронхообструктивные заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек.

(чувствительность – 71,3 %, специфичность – 58,8 %; AUC – 0,659; 95%-ный ДИ – 0,578–0,740;  $p < 0,0001$ ).

Важно отметить, что наличие ССЗ согласно данным линейного регрессионного анализа оказывало значимое влияние на показатель пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ ( $p < 0,0001$ ), оценку одышки по mMRC ( $p < 0,0001$ ) и DL<sub>CO</sub> ( $p = 0,035$ ). В ходе ROC-анализа показано, что значение DL<sub>CO</sub> < 35 %<sup>долж.</sup> (чувствительность – 75,4, специфичность – 54,0 %; AUC – 0,569; 95%-ный ДИ – 0,513–0,625;  $p = 0,015$ ), пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ < 300 м (чувствительность – 77,7 %, специфичность – 51,2 %; AUC – 0,673; 95%-ный ДИ – 0,620–0,725;  $p < 0,0001$ ), оценка одышки по mMRC > 3 баллов (чувствительность – 69,0 %, специфичность – 53,02 %; AUC – 0,623; 95%-ный ДИ – 0,576–0,670;  $p < 0,0001$ ) можно рассматривать в качестве предикторов наличия у пациентов ССЗ. Безусловно, существенный вклад в развитие ССЗ вносит наличие ЛГ: среди пациентов с ССЗ распространенность ЛГ была существенно выше (60 % vs 40 %,  $p < 0,0001$ ).

В рамках представленной работы не подтвердилось значимого влияния ССЗ на летальность, что, вероятно, может быть обусловлено недолгим периодом наблюдения за пациентами.

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

По данным анамнеза и результатам опросника GerdQ ГЭРБ выявлена у 21 % пациентов с ИЛФ и 20% пациентов с ГП.

Интересно, что корреляционных связей между наличием в анамнезе ГЭРБ, а также показателями GerdQ, распространенностью и интенсивностью кашля не выявлено. Пациенты с ГЭРБ предъявляли жалобы на кашель в 86,5 %, а без ГЭРБ – в 80,9 % случаев. Различий по частоте прогрессирования, наличию фиброза, выраженности функциональных нарушений также не получено.

### Сахарный диабет

СД является также одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с ИЛФ (17 %) и ГП (20 %). Важно отметить, что в рамках представленной работы различий по распространенности СД между пациентами, получающими и не получающими терапию системными глюкокортикостероидами, не выявлено.

В настоящем исследовании СД оказывал значимое влияние на летальность у пациентов (ОШ – 2,43; 95%-ный ДИ – 1,28–4,61;  $p = 0,007$ ). Однако при распределении по группам влияние СД на летальность при ИЛФ не достигло статистической значимости, а в группе ГП оказалось существенным (ОШ – 2,58; 95%-ный ДИ – 1,19–5,59;  $p = 0,016$ ).

### Бронхообструктивные заболевания

БОЗ достоверно чаще встречались в группе пациентов с ИЛФ по сравнению с группой ГП (13 % vs

7 %;  $p = 0,013$ ). При этом наибольшее предиктивное значение для выявления обструктивных заболеваний имел показатель ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (ОШ – 0,92; 95%-ный ДИ – 0,85–0,99;  $p = 0,043$ ) и показатель ФОЕ, %<sup>долж.</sup> (ОШ – 1,07; 95%-ный ДИ – 1,02–1,13;  $p = 0,012$ ). Ожидаемо наиболее значимым предиктором наличия у пациентов БОЗ было курение (ОШ – 6,53; 95%-ный ДИ – 1,91–22,33;  $p = 0,003$ ). Важно также отметить, что наличие БОЗ увеличивало вероятность наличия у пациентов ЛГ (ОШ – 2,40; 95%-ный ДИ – 1,10–5,25;  $p = 0,028$ ).

При оценке влияния БОЗ на клинические симптомы ИЗЛ не выявлено значимого влияния на частоту (90,9 % – при наличии БОЗ vs 81,2 % – при их отсутствии;  $p = 0,095$ ) и интенсивность кашля. Наличие БОЗ значимо не влияло на интенсивность одышки по mMRC, при этом оказывало существенное влияние, подтвержденное в регрессионном анализе на десатурацию при выполнении 6-МШТ ( $p = 0,007$ ).

Наличие обструктивных заболеваний легких находилось в прямой корреляционной зависимости с рядом функциональных параметров в группе пациентов с ИЛФ: ФЖЕЛ, %<sup>долж.</sup> ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,0001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,25$ ), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,032$ ), ОЕЛ, %<sup>долж.</sup> ( $r = 0,034$ ;  $p = 0,0001$ ), ФОЕ, %<sup>долж.</sup> ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ).

При интерпретации полученных результатов крайне важно учитывать влияние сопутствующей эмфиземы, которая была выявлена у 42,9 % пациентов с ИЛФ и 19,1 % пациентов с ГП ( $p = 0,002$ ). Так, достоверные отличия между пациентами с эмфиземой и без таковой получены по таким показателям, как ФЖЕЛ, %<sup>долж.</sup> (77 (57–88) vs 64 (54–78);  $p = 0,011$ ), ОФВ<sub>1</sub>, %<sup>долж.</sup> (79 (65–92) vs 72 (56–84);  $p = 0,051$ ), ОЕЛ, %<sup>долж.</sup> (69 (61–83) vs 61 (52–70);  $p = 0,005$ ), ФОЕ, %<sup>долж.</sup> (76 (60–92) vs 62 (51–78);  $p = 0,042$ ).

### Обсуждение

В рамках исследования у 66,2 % пациентов число коморбидностей составило от 1 до 3, у 19,6 % пациентов отмечено ≥ 4 коморбидных заболеваний. При этом при ИЛФ по сравнению с ГП, а также у лиц с большей тяжестью заболевания по шкале GАР число коморбидных заболеваний было достоверно больше. Важно отметить, что наличие > 2 коморбидных заболеваний оказывало значимое влияние на прогноз пациентов. Прогностическое значение подтвердилось также при индексе Чарльсона > 4 баллов, показатели которого также были достоверно выше у пациентов с ИЛФ и среди пациентов с более тяжелой формой заболевания по шкале GАР.

По данным исследования [4] также продемонстрирована прогностическая значимость индекса Чарльсона среди пациентов с фибротическим ГП (ОШ – 1,48; 95%-ный ДИ – 1,03–2,12;  $p = 0,036$ ).

Большинством исследователей подтверждается, что коморбидные заболевания вносят существенный вклад в прогноз у пациентов с ИЗЛ. По данным J. Y. Moon et al. увеличение числа коморбидных заболеваний ассоциировалось с увеличением риска ле-

тального исхода при фибротических ИЗЛ (ОШ – 1,15; 95%-ный ДИ – 1,05–1,26;  $p = 0,002$ ) [10].

Схожие результаты были получены *M. Kreuter et al.* Так, показано, что при ИЛФ среднее количество коморбидных заболеваний на 1 пациента составляет  $2,68 \pm 1,83$  (0–7). В исследуемой группе у 57,7 % пациентов отмечено 1–3 коморбидности, а у 30,5 % – 4–7. По данным *M. Kreuter et al.*, существенное влияние на прогноз у пациентов с ИЛФ оказывали ССЗ, сопутствующие заболевания органов дыхания и рак легкого, а наличие ГЭРБ, в свою очередь, ассоциировалось с лучшим прогнозом [11].

*J. Wälscher et al.* у 58 % из 211 пациентов с ГП выявлено 1–3 коморбидных заболеваний, у 31 % –  $\geq 4$ . Наибольшее число коморбидностей пришлось на патологию сердечно-сосудистой системы (65 %). При этом наиболее частыми нозологиями были ГБ (56 %), ГЭРБ (24 %), СД (20 %) и ИБС (18 %). Также по данным *J. Wälscher et al.* наибольшее влияние на продолжительность жизни пациентов с ГП оказывали ЛГ, СД и диастолическая дисфункция левого желудочка [12].

*L. Schwarzkopf et al.* показано, что наибольшее прогностическое значение для пациентов с ИЗЛ имеют следующие заболевания [13]:

- рак легкого (ОШ – 1,86; 95%-ный ДИ – 1,74–1,98);
- ХСН (ОШ – 1,53; 95%-ный ДИ – 1,46–1,60);
- ЛГ (ОШ – 1,4; 95%-ный ДИ – 1,31–1,56);
- ИБС (ОШ – 1,33; 95%-ный ДИ – 1,24–1,42);
- хроническая болезнь почек (ХБП) (ОШ – 1,27; 95%-ный ДИ – 1,21–1,33);
- осложненный СД (ОШ – 1,12; 95%-ный ДИ – 1,06–1,20);
- анемия (ОШ – 1,11; 95%-ный ДИ – 1,04–1,19).

При этом в рамках этой же работы у пациентов с ГП не получено значимого влияния коморбидных заболеваний на прогноз [13].

В представленной работе наиболее частыми коморбидными заболеваниями как при ИЛФ, так и при ГП были ГБ, ССЗ, ЛГ, ГЭРБ, СД и БОЗ. Пациенты с ИЛФ отличались от пациентов с ГП по распространенности ССЗ, БОЗ и, что важно подчеркнуть, эмфиземы легких.

В одной из ключевых работ по изучению коморбидности при ИЗЛ, охватившей широкий пул пациентов с различными нозологиями в данной группе ( $n = 36\,817$ ), частота основных коморбидных заболеваний была следующей:

- хронические респираторные заболевания – 55,9 %;
- ГБ – 50,3 %;
- СД – 31,8 %;
- ИБС – 31,6 %;
- аритмии – 26,3 %;
- депрессия – 20,1 %;
- ХБП – 19,1 %;
- ожирение – 18,5 %;
- ГЭРБ – 14,9 %;
- ЛГ – 7,9 %;
- синдром обструктивного апноэ сна – 6,4 %;
- рак легкого – 6,3 % [13].

На большой выборке пациентов с ИЛФ ( $n = 6\,666$ ) *L. C. Sia et al.* не было выявлено коморбидных забо-

леванний у 34,7 % пациентов, ГБ выявлена у 33,4 %, СД – у 18,6 %, ИБС – у 18 %, ГЭРБ – у 17,4 %, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – у 6,8 % пациентов. В рамках данного исследования подчеркнуты различия в распространенности коморбидных заболеваний в зависимости от пола пациентов. Так, СД и ИБС встречались достоверно чаще у мужчин (19,7 % vs 14,6 % и 19,9 % vs 11,2 % соответственно;  $p < 0,001$ ) [14].

### Сердечно-сосудистые заболевания

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями как среди пациентов с ИЛФ, так и в группе ГП были ССЗ (62 % и 44 % соответственно). Выявлено, что основными предикторами развития ССЗ были возраст старше 60 лет и гипоксемия.

По данным *S. Hyldgaard et al.*, ССЗ выявлены у 20 % пациентов с ИЛФ. По данным *G. Raghu et al.*, распространенность ИБС среди пациентов с ИЛФ может достигать 68 % [16].

По результатам ряда исследований подтверждено, что ИЛФ может быть независимым предиктором развития ИБС, независимо от возраста, пола и статуса курения [17].

*R. Sinha et al.* показано, что пациенты с ИЛФ, госпитализированные в стационар, характеризовались большей распространенностью ИБС по сравнению с лицами без ИЛФ (32,5 % vs 15,8 %,  $p < 0,001$ ), что подтвердилось и в модели регрессионного анализа (ОШ – 1,77; 95%-ный ДИ – 1,54–2,02;  $p < 0,001$ ) [17].

Крайне интересные результаты продемонстрированы *K. Bray et al.* Так, показано, что риск значимого увеличения кальциевого индекса коронарных артерий при ИЛФ даже превышает указанные риски у пациентов с ХОБЛ (ОШ – 5,6; 95%-ный ДИ – 2,9–10,9;  $p < 0,001$ ) [18].

Патогенетическая взаимосвязь ИЛФ и ИБС является предметом научного поиска. Предполагается роль гипоксемии и реактивных форм кислорода в возникновении ишемии в субэндокарде за счет нарушения доставки кислорода, обсуждается также роль активации аккумуляции макрофагов в развитии атеросклероза [3]. Потенциальное значение имеют также и общие генетические предикторы для ИЛФ и ИБС, в частности, мутации в генах, отвечающих за укорочение теломер [19].

*S. Kato et al.* показано, что распространенность ИБС и ХСН была существенно выше у пациентов с ИЛФ (9,3 % vs 4,4 % ( $p < 0,001$ ) и 8,2 % vs 3,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно). При этом не выявлено достоверного влияния ИБС на прогноз у пациентов с ИЛФ (средний период наблюдения – 1,6 года), в то время как наличие ХСН было независимым предиктором смерти у пациентов с ИЛФ (ОШ – 3,67; 95%-ный ДИ – 1,57–8,56;  $p = 0,0025$ ) [20].

За время наблюдения при наличии ССЗ почти в 5 раз увеличивался риск летального исхода (ОШ – 4,7; 95%-ный ДИ – 2,0–11,1) [15].

В рамках представленной работы не подтвердилось значимого влияния ССЗ на летальность, что,

вероятно, может быть обусловлено недостаточным сроком наблюдения за пациентами. При этом ССЗ оказывали значимое влияние на выраженность одышки, показатели 6-МШТ и  $DL_{CO}$ , что важно учитывать при интерпретации этих показателей при первичной диагностике и последующем наблюдении за пациентами с ИЗЛ. *J.Y.Moon et al.* также показано значимое влияние ХСН на клинические проявления и КЖ пациентов с фибротическими ИЗЛ [10].

По-видимому, существенную роль в высокой распространенности ССЗ, включающих ХСН, при ИЛФ и ГП вносит ЛГ. По данным литературы, распространенность ЛГ при ИЛФ варьируется в зависимости от метода ее диагностики и тяжести основного заболевания:

- 8–15 % – на начальных стадиях заболевания;
- 60 % – у тяжелых пациентов с ИЛФ [21].

ЛГ также часто развивается и у пациентов с ГП, особенно при фибротической форме, достигая 19–49,4 % [4, 22]. При этом на практике бывает сложно отделить ЛГ 3-й и 1-й групп по классификации ERS / Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*, 2024), дифференциальный диагноз требуется проводить с хронической тромбоэмболической ЛГ.

### Сахарный диабет

СД часто встречался у пациентов с ИЛФ и ГП, при этом важно отметить существенное влияние СД на прогноз, особенно среди пациентов с ГП.

По различным данным, распространенность СД у пациентов с ИЛФ колеблется от 6 до 32,7 % [16, 23]. При этом в отношении взаимосвязи СД и ИЛФ данные других исследователей довольно противоречивы. Так, показано, что ИЛФ чаще диагностируется у пациентов с СД 2-го типа (ОШ – 1,65; 95%-ный ДИ – 1,30–2,10;  $p < 0,0001$ ) [24]. *C.Li et al.* на большой выборке пациентов с ИЛФ показано, что относительный риск наличия у них СД был существенно выше, чем среди пациентов без ИЛФ (ОШ – 1,54; 95%-ный ДИ – 1,30–1,84;  $p < 0,001$ ) [25]. В то же время по данным другого крупного исследования показано, что риск развития ЛФ был статистически значимо ниже у лиц с СД после поправки на возраст и пол (ОШ – 0,82; 95%-ный ДИ – 0,80–0,83) [26].

Значимое влияние СД на прогноз у пациентов с ИЛФ продемонстрировано *C.Hyldgaard et al.* Так, риск летального исхода при наличии СД увеличивался в 2,5 раза (ОШ – 2,5; 95%-ный ДИ – 1,04–5,9) [15]. *J.Y.Moon et al.* также продемонстрировано влияние СД на клинические проявления и увеличение риска летального исхода у пациентов с фибротическими ИЗЛ (ОШ – 1,63; 95%-ный ДИ – 1,05–2,54). При этом важно подчеркнуть, что в исследуемой группе 21 % составили пациенты с фибротической формой ГП [10]. Значимое влияние СД на летальность у пациентов при ГП обнаружено по данным предыдущего исследования, проведенного на другой выборке пациентов (ОШ – 3,3; 95%-ный ДИ – 1,6–6,9;  $p = 0,03$ ) [4].

*S.Kozawa et al.* выявлен общий сигнальный путь, вовлеченный в патогенез ИЛФ и СД [27]. *X.He et al.* показана ассоциация между укорочением теломер и СД, что, безусловно может быть точкой соприкосновения патогенетический путей данных заболеваний [28]. В экспериментальных моделях показано, что наличие СД оказывает негативное воздействие на процессы восстановления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетках, способствует развитию преждевременного старения и может оказывать потенцирующее воздействие на развитие ЛФ [29].

Есть отдельные данные о влиянии гипергликемии на воспалительный процесс в легочной паренхиме при ИЗЛ [30]. Продемонстрирована взаимосвязь между наличием СД и «сотового легкого», а также выраженностью ретикулярных изменений у пациентов с ИЛФ [31].

*U.Ebubechukwu et al.* подтверждена потенциальная связь между СД и ИЛФ и продемонстрировано положительное влияние терапии метформином у пациентов с ИЛФ и СД на риск госпитализации и прогноз при ИЛФ [32].

Безусловно, по данным представленного исследования пока только актуализируются важность диагностики СД у пациентов с ИЛФ и ГП и необходимость дальнейших исследований, включающих более детальный анализ генетических факторов, патофизиологических механизмов взаимосвязи СД и ИЗЛ.

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Проблема сочетания и взаимного влияния ГЭРБ и ИЗЛ довольно широко освещена в научных публикациях, однако результаты исследований довольно гетерогенны. Так, распространенность ГЭРБ, по данным разных авторов, варьируется от 34 до 71 % в зависимости от методов диагностики заболевания [10, 33].

В рамках данного исследования для диагностики ГЭРБ, помимо данных анамнеза, использовалась также клиническая оценка симптомов ГЭРБ с применением опросника GerdQ, в результате распространенность ГЭРБ была довольно высокой (до 21 %) и практически равной между группами пациентов с ИЛФ и ГП.

Существенные противоречия, по данным различных источников, касаются влияния ГЭРБ и антирефлюксной терапии на течение и прогноз ИЗЛ [11, 14, 34].

По данным *J.S.Lee* отмечено, что симптомы и наличие в анамнезе ГЭРБ ассоциируются с более благоприятным прогнозом при ИЛФ, что согласуется с результатами, полученными *M.Kreuter et al.* [11, 33]. *L.C.Sia et al.* также было показано, что при наличии ГЭРБ уменьшалась вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с ИЛФ среди лиц женского пола (ОШ – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,40–0,84;  $p = 0,005$ ) [14]. *S.Alqalyoobi et al.* показана связь между наличием ГЭРБ и частотой госпитализаций, хотя наличие ГЭРБ не оказывало влияния на прогноз пациентов с ИЗЛ [34].

В рамках представленного исследования существенного влияния ГЭРБ на клинические проявления, включая кашлевой синдром, риски прогрессирования и летального исхода, не обнаружено.

### Бронхообструктивные заболевания и эмфизема

Сопутствующая ХОБЛ эмфизема потенциально может оказывать существенное влияние на течение и прогноз ЛФ. По данным метаанализа, распространенность ХОБЛ у пациентов с ИЛФ составляет 9 % (95%-ный ДИ – 3–16) [23]. Комбинация ЛФ и эмфиземы при ИЛФ встречается в 8–67 % случаев [35]. Известно, что комбинация ЛФ и эмфиземы характеризуются относительно сохранными показателями спирометрии при выраженном снижении  $DL_{CO}$ , ассоциируются с увеличением риска развития ЛГ и худшим прогнозом [35, 36].

БОЗ достоверно чаще встречались в группе пациентов с ИЛФ по сравнению с группой ГП (13 % vs 7 %;  $p = 0,013$ ), а эмфизема – у 42,9 % пациентов с ИЛФ и 19,1 % лиц с ГП ( $p = 0,002$ ). Сложный аспект – диагностика БОЗ при ИЗЛ. При этом наибольшее значение для диагностики БОЗ в исследуемой выборке пациентов имеет курение в анамнезе и показатели  $O_{FV_1}$  / ФЖЕЛ и  $O_{FE}$ , %<sub>долж.</sub>

Интересно, что при наличии бронхообструктивных заболеваний несколько увеличивалась частота кашля, что значимо влияло на десатурацию при выполнении 6-МШТ, но не оказывало значимого влияния на оценку одышки по mMRC и дистанцию, пройденную при выполнении 6-МШТ. При этом важно учитывать, что наличие БОЗ ассоциировалось с увеличением риска развития ЛГ. Кроме того, крайне актуальным для практики является подтвержденное влияние эмфиземы на такие функциональные показатели, как ФЖЕЛ,  $O_{FV_1}$ , ОЕЛ и  $O_{FE}$ , что следует учитывать при интерпретации функциональных тестов у пациентов с ИЗЛ.

### Заключение

По данным анализа литературных источников по проблеме коморбидности при ИЗЛ прослеживается гетерогенность результатов различных исследований. Во многом полученные различия могут быть объяснены рядом факторов – гетерогенность самих ИЗЛ, различия по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела, этнической принадлежности, способу диагностики коморбидных заболеваний и, наконец, дизайну исследований и срокам наблюдения за пациентами.

В работе продемонстрированы широкая распространенность и существенное прогностическое значение коморбидных заболеваний при ИЛФ и ГП. Особенно актуальна проблема ССЗ и ЛГ, которые оказывают значимое влияние на клиническую симптоматику при обоих заболеваниях. Не менее важное значение имеет СД, оказывающий существенное влияние на прогноз, особенно у пациентов с ГП. Отдельного внимания заслуживает наличие коморбид-

ных БОЗ и эмфиземы, оказывающих существенное влияние на клинические проявления заболевания и функциональные показатели, особенно среди пациентов с ИЛФ.

### Литература

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А. и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.
3. Selman M., Buendia-Roldan I., Pardo A. Decoding the complexity: mechanistic insights into comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (5): 2402418. DOI: 10.1183/13993003.02418-2024.
4. Трушенко Н.В., Суворова О.А., Першина Е.С. и др. Ретроспективное изучение предикторов прогрессирования легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните. *Медицинский совет*. 2025; 19 (5): 67–76. DOI: 10.21518/ms2025-137.
5. Суворова О.А., Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., и др. Клинические характеристики идиопатического легочного фиброза и гиперчувствительного пневмонита в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2025; 27 (3): 179–186. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203265.
6. Perez E.R.F., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
7. Chowdhury S.R., Chandra Das D., Sunna T.C. et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023; 57: 101860. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101860.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
9. 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.
10. Moon J.Y., Beenken M., Moua T. Impact of medical comorbidities on respiratory-related patient-reported outcome measures in fibrotic interstitial lung disease. *J. Clin. Med.* 2026; 15 (3): 1051. DOI: 10.3390/jcm15031051.
11. Kreuter M., Ehlers-Tenenbaum S., Palmowski K. et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151425. DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.
12. Wälscher J., Gross B., Morisset J. et al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-020-1283-8.
13. Schwarzkopf L., Witt S., Waelscher J. et al. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases: a claims data analysis. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-018-0769-0.
14. Sia L.C., Amanda G., Bączek K. et al. British Thoracic Society interstitial lung disease registry steering group. Gender differences in clinical features, comorbidities and prognostic outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis—a retrospective cohort analysis from the British Thoracic Society interstitial lung disease registry. *BMJ Open*. 2025; 15 (10): e104914. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-104914.
15. Hyldgaard C., Hilberg O., Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 647–653. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.008.
16. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.

17. Sinha R., Nanavaty D., Azhar A. et al. Step towards understanding coronary artery disease: a complication in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2024; 11 (1): e001834. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001834.
18. Bray K., Bodduluri S., Kim Y.I. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is more strongly associated with coronary artery disease than chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2023; 211: 107195. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107195.
19. Yang Y., Sheng Y.H., Carreira P. et al. Genome-wide assessment of shared genetic landscape of idiopathic pulmonary fibrosis and its comorbidities. *Hum. Genet.* 2024; 143: 1223–1239. DOI: 10.1007/s00439-024-02696-9.
20. Kato S., Kitamura H., Hayakawa K. et al. Coronary artery disease and heart failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Heart Vessels.* 2021; 36 (8): 1151–1158. DOI: 10.1007/s00380-021-01787-1.
21. Arslan A., Smith J., Qureshi M.R. et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A journey through past, present, and future. *Front. Med. (Lausanne).* 2024; 10: 1306032. DOI: 10.3389/fmed.2023.1306032.
22. Koschel D.S., Cardoso C., Wiedemann B. et al. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2012; 190 (3): 295–302. DOI: 10.1007/s00408-011-9361-9.
23. Walters T.M., Leong M.C.H., Montesi S.B. et al. Comorbidities in the idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis trial population: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (175): 240238. DOI: 10.1183/16000617.0238-2024.
24. Bai L., Zhang L., Pan T. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 175. DOI: 10.1186/s12931-021-01760-6.
25. Li C., Xiao Y., Hu J. et al. Associations between diabetes and idiopathic pulmonary fibrosis: a study-level pooled analysis of 26 million people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (11): 3367–3380. DOI: 10.1210/clinem/dgab553.
26. Jeganathan N., Miot C., Sathananthan A. et al. The association of pulmonary fibrosis with diabetes mellitus. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00237-2020. DOI: 10.1183/23120541.00237-2020.
27. Kozawa S., Tejima K., Takagi S. et al. Latent inter-organ mechanism of idiopathic pulmonary fibrosis unveiled by a generative computational approach. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 21981. DOI: 10.1038/s41598-023-49281-0.
28. He X., Cao L., Fu X. et al. The association between telomere length and diabetes mellitus: accumulated evidence from observational studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 110 (1): e177–185. DOI: 10.1210/clinem/dgae536.
29. Kumar V., Agrawal R., Pandey A. et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J.* 2020; 39 (11): e103477. DOI: 10.15252/embj.2019103477.
30. Kyung S.Y., Byun K.H., Yoon J.Y. et al. Advanced glycation end-products and receptor for advanced glycation end-products expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and NSIP. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (1): 221–228. Available at: <https://e-century.us/files/ijcep/7/1/ijcep1311030.pdf>
31. Kim Y.J., Park J.W., Kyung S.Y. et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: The national survey in Korea from 2003 to 2007. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27 (7): 756–760. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.756.
32. Ebubechukwu U., Geraghty P. Genes of concurrent diseases: do diabetes mellitus and idiopathic pulmonary fibrosis have a direct relationship? *Thorax.* 2025; 80 (3): 123–124. DOI: 10.1136/thorax-2024-222754.
33. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1390–1394. DOI: 10.1164/rccm.201101-0138OC.
34. Alqalyoobi S., Little B.B., Oldham J.M., Obi O.N. The prognostic value of gastroesophageal reflux disorder in interstitial lung disease related hospitalizations. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 97. DOI: 10.1186/s12931-023-02407-4.
35. Cottin V., Selman M., Inoue Y. et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206: e7–41. DOI: 10.1164/rccm.202206-1041ST.
36. Cottin V., Cordier J.F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest.* 2009; 136 (1): 1–2. DOI: 10.1378/chest.09-0538.

Поступила: 02.05.26  
 Принята к печати: 20.02.26

## References

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
2. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vizel A.A. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41 (in Russian).
3. Selman M., Buendia-Roldan I., Pardo A. Decoding the complexity: mechanistic insights into comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (5): 2402418. DOI: 10.1183/13993003.02418-2024.
4. Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. [Retrospective study of predictors of pulmonary fibrosis progression in hypersensitivity pneumonitis]. *Meditsinskiy sovet.* 2025; 19 (5): 67–76. DOI: 10.21518/ms2025-137 (in Russian).
5. Suvorova O.A., Trushenko N.V., Lavginova B.B. et al. [Features of the clinical picture and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis]. *Consilium Medicum.* 2025; 27 (3): 179–186. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203265 (in Russian).
6. Perez E.R.F., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
7. Chowdhury S.R., Chandra Das D., Sunna T.C. et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2023; 57: 101860. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101860.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
9. 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.
10. Moon J.Y., Beenken M., Moua T. Impact of medical comorbidities on respiratory-related patient-reported outcome measures in fibrotic interstitial lung disease. *J. Clin. Med.* 2026; 15 (3): 1051. DOI: 10.3390/jcm15031051.
11. Kreuter M., Ehlers-Tenenbaum S., Palmowski K. et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151425. DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.
12. Wälscher J., Gross B., Morisset J. et al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-020-1283-8.
13. Schwarzkopf L., Witt S., Waelscher J. et al. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases: a claims data analysis. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-018-0769-0.
14. Sia L.C., Amanda G., Bączek K. et al. British Thoracic Society interstitial lung disease registry steering group. Gender differences in clinical features, comorbidities and prognostic outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis—a retrospective cohort analysis from the British Thoracic Society interstitial lung disease registry. *BMJ Open.* 2025; 15 (10): e104914. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-104914.
15. Hyltdgaard C., Hilberg O., Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 647–653. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.008.
16. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.

17. Sinha R., Nanavaty D., Azhar A. et al. Step towards understanding coronary artery disease: a complication in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2024; 11 (1): e001834. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001834.
18. Bray K., Bodduluri S., Kim Y.I. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is more strongly associated with coronary artery disease than chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2023; 211: 107195. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107195.
19. Yang Y., Sheng Y.H., Carreira P. et al. Genome-wide assessment of shared genetic landscape of idiopathic pulmonary fibrosis and its comorbidities. *Hum. Genet.* 2024; 143: 1223–1239. DOI: 10.1007/s00439-024-02696-9.
20. Kato S., Kitamura H., Hayakawa K. et al. Coronary artery disease and heart failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Heart Vessels.* 2021; 36 (8): 1151–1158. DOI: 10.1007/s00380-021-01787-1.
21. Arslan A., Smith J., Qureshi M.R. et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A journey through past, present, and future. *Front. Med. (Lausanne).* 2024; 10: 1306032. DOI: 10.3389/fmed.2023.1306032.
22. Koschel D.S., Cardoso C., Wiedemann B. et al. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2012; 190 (3): 295–302. DOI: 10.1007/s00408-011-9361-9.
23. Walters T.M., Leong M.C.H., Montesi S.B. et al. Comorbidities in the idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis trial population: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (175): 240238. DOI: 10.1183/16000617.0238-2024.
24. Bai L., Zhang L., Pan T. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 175. DOI: 10.1186/s12931-021-01760-6.
25. Li C., Xiao Y., Hu J. et al. Associations between diabetes and idiopathic pulmonary fibrosis: a study-level pooled analysis of 26 million people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (11): 3367–3380. DOI: 10.1210/clinem/dgab553.
26. Jeganathan N., Miot C., Sathanathan A. et al. The association of pulmonary fibrosis with diabetes mellitus. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00237-2020. DOI: 10.1183/23120541.00237-2020.
27. Kozawa S., Tejima K., Takagi S. et al. Latent inter-organ mechanism of idiopathic pulmonary fibrosis unveiled by a generative computational approach. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 21981. DOI: 10.1038/s41598-023-49281-0.
28. He X., Cao L., Fu X. et al. The association between telomere length and diabetes mellitus: accumulated evidence from observational studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 110 (1): e177–185. DOI: 10.1210/clinem/dgae536.
29. Kumar V., Agrawal R., Pandey A. et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J.* 2020; 39 (11): e103477. DOI: 10.15252/embj.2019103477.
30. Kyung S.Y., Byun K.H., Yoon J.Y. et al. Advanced glycation end-products and receptor for advanced glycation end-products expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and NSIP. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (1): 221–228. Available at: <https://e-century.us/files/ijcep/7/1/ijcep1311030.pdf>
31. Kim Y.J., Park J.W., Kyung S.Y. et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: The national survey in Korea from 2003 to 2007. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27 (7): 756–760. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.756.
32. Ebubechukwu U., Geraghty P. Genesis of concurrent diseases: do diabetes mellitus and idiopathic pulmonary fibrosis have a direct relationship? *Thorax.* 2025; 80 (3): 123–124. DOI: 10.1136/thorax-2024-222754.
33. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1390–1394. DOI: 10.1164/rccm.201101-01380C.
34. Alqalyoobi S., Little B.B., Oldham J.M., Obi O.N. The prognostic value of gastroesophageal reflux disorder in interstitial lung disease related hospitalizations. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 97. DOI: 10.1186/s12931-023-02407-4.
35. Cottin V., Selman M., Inoue Y. et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206: e7–41. DOI: 10.1164/rccm.202206-1041ST.
36. Cottin V., Cordier J.F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest.* 2009; 136 (1): 1–2. DOI: 10.1378/chest.09-0538.

Received: May 02, 2026

Accepted for publication: May 20, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Трушенко Наталья Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-код: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Natal'ya V. Trushenko**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Лавгинова Баина Баатровна** – 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.: (495) 708-35-76; e-mail: baprus15@yandex.ru (SPIN-код: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

**Baina B. Lavginova**, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-code: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

**Левина Юлия Алексеевна** – 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.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-код: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Yulia A. Levina**, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-code: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

#### Участие авторов

**Трушенко Н.В.** — идея, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

**Лавгинова Б.Б.** — ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста

**Левина Ю.А.** — ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста

**Авдеев С.Н.** — разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

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

#### Authors Contribution

**Trushenko N.V.** — conceptualization, data analysis and interpretation, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript

**Lavginova B.B.** — database management, data analysis and interpretation, text writing and editing

**Levina Ju.A.** — database management, data analysis and interpretation, text writing and editing

**Avdeev S.N.** — conceptualization, scientific consulting, text editing, approval of the final version 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.

# Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации 2025

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»  
 Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»  
 Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»  
 Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»  
 Общероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

*А.Г.Чучалин*<sup>1</sup>, *С.Н.Авдеев*<sup>2</sup>, *А.А.Визель*<sup>3</sup> ✉, *З.Р.Айсанов*<sup>1</sup>, *О.П.Баранова*<sup>4</sup>, *А.С.Белевский*<sup>1</sup>, *С.Е.Борисов*<sup>5</sup>,  
*И.А.Васильева*<sup>1,6</sup>, *И.Ю.Визель*<sup>3</sup>, *И.В.Васильев*<sup>7</sup>, *Ю.Ю.Гармаш*<sup>5,8</sup>, *Н.А.Генне*<sup>2</sup>, *А.А.Зайцев*<sup>9</sup>,  
*Ю.С.Зинченко*<sup>7</sup>, *М.П.Костинов*<sup>2,10</sup>, *Н.Ю.Кравченко*<sup>11</sup>, *М.М.Илькович*<sup>4</sup>, *О.В.Ловачева*<sup>6</sup>,  
*Н.Н.Макарьянц*<sup>12</sup>, *А.Б.Малахов*<sup>2</sup>, *А.Г.Малявин*<sup>13</sup>, *Д.В.Петров*<sup>14</sup>, *Е.Н.Попова*<sup>2</sup>, *В.В.Романов*<sup>15</sup>,  
*М.В.Самсонова*<sup>16,17</sup>, *И.В.Сивокозов*<sup>15</sup>, *И.П.Соловьева*<sup>2</sup>, *А.А.Старшинова*<sup>18</sup>, *И.Э.Степанян*<sup>15</sup>,  
*С.А.Терпигорев*<sup>19</sup>, *В.В.Тинькова*<sup>1,6</sup>, *И.Н.Трофименко*<sup>20</sup>, *И.Е.Тюрин*<sup>8</sup>, *Л.Я.Французевич*<sup>1,21</sup>,  
*А.Л.Черняев*<sup>16,22</sup>, *Е.И.Шмелев*<sup>15</sup>, *Н.М.Шмелева*<sup>23</sup>, *Н.А.Эсаулова*<sup>24</sup>, *П.К.Яблонский*<sup>7,25</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> 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 образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49
- <sup>4</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>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»: 107076, Россия, Москва, ул. Стромьнка, 10
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4
- <sup>8</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>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А
- <sup>11</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9, помещ. 5Ц
- <sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- <sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4
- <sup>14</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12
- <sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, 2
- <sup>16</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

- 17 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
- 18 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
- 19 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
- 20 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
- 21 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1
- 22 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
- 23 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127247, Россия, Москва, Дмитровское шоссе, 107Г
- 24 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
- 25 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

### Резюме

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Распространенность саркоидоза составляет 3–25 случаев на 100 000 населения. Основу терапии саркоидоза составляют глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты, оказывающие влияние на оксидативный стресс и фактор некроза опухоли. **Целью** работы явилось ознакомление с последними согласованными в Российской Федерации порядками диагностики и лечения саркоидоза различных локализаций. Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, фтизиатры, патологоанатомы, рентгенологи и врачи по медицинской реабилитации. **Методы.** Каждый тезис-рекомендация по проведению диагностических и лечебных мероприятий оценивается по шкалам уровня достоверности доказательств от 1 до 5 и шкале оценки уровня убедительности рекомендаций по категориям А, В, С. Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза, справочные материалы. **Заключение.** По данным представленных клинических рекомендаций освещаются современные сведения об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении саркоидоза. Клинические рекомендации одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2025 г.

**Ключевые слова:** саркоидоз, диагностика, наблюдение, лечение.

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

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2026

Для цитирования: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Визель А.А., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Белевский А.С., Борисов С.Е., Васильева И.А., Визель И.Ю., Васильев И.В., Гармаш Ю.Ю., Геппе Н.А., Зайцев А.А., Зинченко Ю.С., Костинов М.П., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Макарьянц Н.Н., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Попова Е.Н., Романов В.В., Самсонова М.В., Сивкозов И.В., Соловьева И.П., Старшинова А.А., Степанян И.Э., Терпигоров С.А., Тинькова В.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М., Эсаулова Н.А., Яблонский П.К. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации 2025. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 389–413. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-389-413

## Sarcoidosis: federal clinical guidelines 2025

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”

All-Russian Public Organization “Pediatric Respiratory Society”

All-Russian Public Organization “Russian Society of Phthisiologists”

All-Russian Public Organization “Russian Society of Roentgenologists and Radiologists”

Alexander G. Chuchalin<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Aleksandr A. Vizel<sup>3</sup> ✉, Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>, Olga P. Baranova<sup>4</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>1</sup>, Sergey E. Borisov<sup>5</sup>, Irina A. Vasilieva<sup>1, 6</sup>, Irina Yu. Vizel<sup>3</sup>, Igor V. Vasiliev<sup>7</sup>, Yuliya Yu. Garmash<sup>5, 8</sup>, Natal'ya A. Geppe<sup>2</sup>, Andrey A. Zaitsev<sup>9</sup>, Yulia S. Zinchenko<sup>7</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>2, 10</sup>,

*Natalya Y. Kravchenko*<sup>11</sup>, *Mikhail M. Ilkovich*<sup>4</sup>, *Ol'ga V. Lovacheva*<sup>6</sup>, *Natalya N. Makaryants*<sup>12</sup>,  
*Aleksandr B. Malakhov*<sup>2</sup>, *Andrey G. Malyavin*<sup>13</sup>, *Dmitriy V. Petrov*<sup>14</sup>, *Elena N. Popova*<sup>2</sup>, *Vladimir V. Romanov*<sup>15</sup>,  
*Maria V. Samsonova*<sup>16, 17</sup>, *Ilya V. Sivokozov*<sup>15</sup>, *Irina P. Solovyova*<sup>2</sup>, *Anna A. Starshinova*<sup>18</sup>, *Igor' E. Stepanyan*<sup>15</sup>,  
*Stanislav A. Terpigorev*<sup>19</sup>, *Valentina V. Tinkova*<sup>1, 6</sup>, *Irina N. Trofimenko*<sup>20</sup>, *Igor' E. Tyurin*<sup>8</sup>,  
*Laine Ya. Frantsuzevich*<sup>1, 21</sup>, *Andrey L. Chernyaev*<sup>16, 22</sup>, *Evgeny I. Shmelev*<sup>15</sup>, *Natalya M. Shmeleva*<sup>23</sup>,  
*Natalia A. Esaulova*<sup>24</sup>, *Piotr K. Yablonskiy*<sup>7, 25</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, 117513, 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 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>4</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. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia
- <sup>5</sup> The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health: ul. Stromynka 10, Moscow, 107076, Russia
- <sup>6</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia
- <sup>7</sup> Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthiopulmonology Research Institute: Ligovskiy pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia
- <sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia
- <sup>9</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia
- <sup>10</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia
- <sup>11</sup> The Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department: ul. Sharikopodshipnikovskaya 9, room 5C, Moscow, 115088, Russia
- <sup>12</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- <sup>13</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia
- <sup>14</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia
- <sup>15</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia
- <sup>16</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia
- <sup>17</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>18</sup> Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akkuratova 2, Saint-Petersburg, 197341, Russia
- <sup>19</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Nizhnaya Pervomayskaya 70, Moscow, 105203, Russia
- <sup>20</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia
- <sup>21</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University of the Government of the Russian Federation: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia
- <sup>22</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
- <sup>23</sup> State Budgetary Healthcare Institution Moscow “Consultative and Diagnostic Center No.6 Moscow City Department of Healthcare”: Dmitrovskoe shosse 107G, Moscow, 127247, Russia
- <sup>24</sup> Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- <sup>25</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University” of the Government of the Russian Federation: Universitetskaya naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by the formation of noncaseating granulomas, multisystem organ involvement, and T-cell activation at the site of granulomatous inflammation with the release of various chemokines and cytokines. The prevalence of sarcoidosis is 3 – 25 cases per 100,000 population. The mainstay of sarcoidosis therapy is corticosteroids, immunosuppressants, and drugs that affect oxidative stress and tumor necrosis factor. **The aim** of the article was to introduce the latest procedures for the diagnosis and treatment of sarcoidosis of various localizations, agreed upon in the Russian Federation. The target audience for these clinical guidelines are general practitioners, internists, pulmonologists, phthisiologists, pathologists, radiologists, and rehabilitation physicians. **Methods.** Each recommendation statement for diagnostic and therapeutic measures is assessed using evidence levels ranging from 1 to 5 and a recommendation strength rating scale for categories A, B, and C. The clinical guidelines also contain commentary and explanations for these recommendations, algorithms for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, and reference materials. **Conclusion.** These clinical guidelines provide an overview of current knowledge on the etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. These clinical guidelines were approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2025.

**Key words:** sarcoidosis, diagnosis, monitoring, treatment.

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

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for this work.

© Chuchalin A.G. et al., 2026

For citation: Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Vizel A.A., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Belevskiy A.S., Borisov S.E., Vasilyeva I.A., Vizel I.Yu., Vasiliev I.V., Garmash Yu.Yu., Geppe N.A., Zaitsev A.A., Zinchenko Yu.S., Kostinov M.P., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Makaryants N.N., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Popova E.N., Romanov V.V., Samsonova M.V., Sivokozov I.V., Solovyova I.P., Starshinova A.A., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tinkova V.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Frantsuzevich L.Ya., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M., Esaulova N.A., Yablonskiy P.K. Sarcoidosis: federal clinical guidelines 2025. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 389–413 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-389-413

## Термины и определения

**Гранулема** — очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка, скопление клеток воспаления — мононуклеарных клеток (монобласты, промоноциты, моноциты, макрофаги-резиденты), часть из которых с незавершенным фагоцитозом, Т-хелперов, цитотоксических Т-супрессоров, при реакции гиперчувствительности замедленного типа.

**Гранулема саркоидная** — (*granuloma sarcoideum*) возникающая в лимфатических узлах (ЛУ) и внутренних органах при саркоидозе, состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных, гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса и инородных тел. Различают некротические и ненекротические гранулемы. Некротическая гранулема может состоять из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, клеток Пирогова–Лангханса и инородных тел. В некротической гранулеме при саркоидозе определяется небольшой фибриноидный некроз в центре, а вокруг — тот же состав клеток. Как правило, саркоидная гранулема имеет «штампованный» вид.

**Синдром Леффрена** — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

**Синдром Хеерфордта–Вальденстрема** — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой, в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

**Саркоидная реакция** — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулем саркоидного типа в ответ на экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки, филлеры), при применении интерферонов (IFN), а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

**Легочная гипертензия** — клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в легочной артерии  $\geq 20$  мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

## Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Часто наблюдаемыми иммунологическими признаками являются угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и повышенный иммунный ответ Th1 в очагах заболевания. Могут также быть обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, а также признаки гиперактивности В-клеток [1, 2].

### Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Факторы риска и потенциальные этиологические факторы.** Решающую роль в развитии заболевания играет воздействие окружающей среды на генетически предрасположенный организм. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости организма к развитию саркоидоза. К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относятся присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулеза, пропионовых кислотных бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulorum*), возбудителя болезни Лайма *Borrelia burgdorferi*. Другие

патогены изучаются. Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение IFN и индукторов интерфероногенеза. Применение таргетной биологической терапии может сопровождаться развитием саркоидных гранулем. Многие наблюдения показывают, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и другие) [1–13].

**Патогенез.** В патогенез саркоидоза вовлечены факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. К их числу относятся рецепторы врожденного иммунитета – NOD-подобные и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги. Основными клетками-эффекторами адаптивного иммунитета в патогенезе саркоидоза являются лимфоциты Th1 и Th17 типов, регуляторные T (Treg), а также B-лимфоциты. Саркоидоз является полигенным многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играет генетическая предрасположенность к гиперчувствительным реакциям иммунной системы на неизвестные этиологические факторы. При саркоидозе наблюдается сочетание гиперактивации T-клеточных иммунных реакций в очагах воспаления при выраженной анергии на периферии. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия IFN- $\gamma$  в пораженных органах вследствие поляризации T-хелперов по пути Th1 при участии IL-12-антигенпрезентирующих клеток. Гиперактивные реакции иммунной системы в очагах воспаления продолжаются даже после того, как потенциальный антиген / триггер исчез [14–17].

Для саркоидоза характерно формирование компактных неказеифирующихся эпителиодноклеточных гранулем, которые являются стерильными, в легочной ткани они располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [1, 3]. В цепи этих событий определенную роль может играть также оксидативный стресс как потенциальный объект для терапии [18]. Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$  (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии (2–10 % пациентов) или гиперкальциурии (6–30 % случаев) и как следствие – мочекаменной болезни и почечной недостаточности [3, 19]. Парадоксально, но у многих пациентов уровень витаминов D и D $_3$  в крови снижен.

**Легочная гипертензия.** Патогенез легочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулематозной инфильтрацией легочных сосудов, в т. ч. капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии), либо повышенной чувствительностью к вазоактивным веществам и компрессией легочной артерии увеличенными ЛУ средостения. В терминальной стадии саркоидоза легочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [20, 21].

### Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Мо-

ске по данным на 2012 г. соотношение мужчин и женщин, больных саркоидозом, составило 1 : 2,8, средний возраст мужчин – 42, женщин – 53 года. Распространенность саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 1,8 до 8,2 на 100 тыс. по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин – 7,8 на 100 тыс. женского населения.

За период 1998–2008 гг. заболеваемость и распространенность саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге изменялись с 2,6 до 3,9 и с 16,5 до 25,1 на 100 тыс. соответственно. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66 %). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0 % пациентов.

В Омске за период 2003–2011 гг. наблюдались 295 пациентов саркоидозом, у всех диагноз были верифицированы, распространенность составила 24,6 на 100 тыс., соотношение женщины : мужчины составляло 1,95, при этом I стадия заболевания по результатам рентгенографии (РГ) диагностирована у 10,6 %, II – у 75,3 %, III – у 9,3 %, IV – у 4,8 % пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73 %) случаях.

В Республике Татарстан в 2014 г. распространенность саркоидоза составляла 51,35 на 100 тыс., а заболеваемость – 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1 %, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала I стадия по данным РГ, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2 %. В Татарстане в период 1967–2023 гг. в регистр занесены данные 3 037 пациентов с саркоидозом: 2 094 (68,9 %) женщин, 943 (31,1 %) – мужчин.

Заболеваемость саркоидозом в Северной Европе колеблется от 7 до 19 на 100 тыс. населения в год, при этом самая высокая заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах. По данным Шведского национального регистра заболеваемость оценивалась в 11,5 случаев на 100 тыс., в то время как в Датском национальном регистре пациентов в 2001–2015 гг. заболеваемость варьировалась от 11,3 до 14,8 на 100 тыс. в год.

Напротив, самые низкие частоты саркоидоза были зарегистрированы в азиатских странах. Оценки специалистов из Южной Кореи, Малайзии, Тайваня и Японии колеблются от 0,47 до 5 случаев на 100 тыс.

Оценки заболеваемости в Северной Америке составляют 6,8 на 100 тыс. в Канаде и 7,6–11 на 100 тыс. в год – в США. Во многих странах информация о саркоидозе отсутствует. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5 % (4,6–16,1 %), наибольшая частота наблюдается среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев. В Исландии с 1981 по конец 2021 гг. идентифицированы 282 расширенные семьи и 7 пар братьев и сестер с саркоидозом. В 20 семьях выявлены  $\geq 5$  заболевших. Наиболее распространенными фенотипами саркоидоза являлись

саркоидоз легких (47,6 %), глазо-сердечно-кожный, центральной нервной системы (21,6 %) и скелетно-мышечно-кожный (20,9 %). В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1 % [3, 22–26].

**Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)**

**D50–D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм**

**D86 Саркоидоз.**

D86.0 Саркоидоз легких.

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.

D86.3 Саркоидоз кожи.

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций:

- Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1\*);
- Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2\*);
- Саркоидозная(ый):
  - артропатия +(M14.8\*);
  - миокардит +(I41.8\*);
  - миозит +(M63.3\*).

D86.9 Саркоидоз неуточненный.

**Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация внутригрудного саркоидоза (ВГС), основанная на данных лучевого обследования, представлена в табл. 1.

По сравнению с РГ-исследованием распространенность и характер патологических изменений более точно характеризуются данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Рентгенологическая стадия болезни дополняется выявленными КТ-признаками ВГС. При установлении диагноза перечисляются все органы и системы, в которых были обнаружены признаки саркоидоза.

РГ-классификация не может рассматриваться как стадийность клинического течения саркоидоза.

**Фенотипы (клинико-патогенетические варианты) саркоидоза**

**1. По локализации:**

- классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
- с преобладанием внелегочных поражений;
- генерализованный (клинически значимое поражение нескольких систем).

**2. По особенностям течения:**

- с острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфорда–Вальденстрема и др.);
- с изначально хроническим течением;
- с фиброзированием;
- рецидив;
- саркоидоз у детей в возрасте моложе 5 лет;
- саркоидоз, рефрактерный к лечению глюкокортикоидными препаратами (ГКС) системного действия.

**Варианты течения саркоидоза**

**Варианты течения:**

- спонтанная регрессия;
- регрессия в процессе лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- обострение;
- рецидив;
- фиброзирование.

*Обострение* – это реактивация процесса в течение 1 года после окончания основного курса лечения, завершившегося исчезновением признаков активности или регрессией процесса.

*Рецидив* – это возобновление проявлений саркоидоза через ≥ 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

*Прогрессирование* – это ухудшение клинической симптоматики, нарастание изменений в легких на фоне увеличения или уменьшения размеров и числа внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) по данным КТ, появле-

**Таблица 1**  
**Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования**

**Table 1**  
**Classification of intrathoracic sarcoidosis based on radiographic findings**

Стадия	РГ-картина (первично определяется по данным РГ ОГК)	Частота встречаемости, %
0	Нет изменений по данным РГ ОГК	5
I	Увеличение ВГЛУ, паренхима легких не изменена	45
II	Увеличение ВГЛУ, патологические изменения паренхимы легких	30
III	Патология легочной паренхимы без увеличения ВГЛУ	15
IV	Выраженный фиброз легких как ведущий синдром по данным РГ	5

Примечание: РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

ние / усиление внелегочных проявлений саркоидоза, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на  $\geq 10\%$ , снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) на  $15\%$  в течение 1 года, формирование легочной гипертензии, повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), гиперкальциемия и / или гиперкальциемия [1–3, 26–28].

#### Построение диагноза проводится следующим образом:

1. **Локализация** (перечисляются органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При признаках ВГС, выявленных по данным РГ ОГК, указывается рентгенологическая стадия (0–IV).
2. **Активность:**
  - 0-я степень (неактивный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
  - 1-я степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лефгрена» или «синдром Хеерфордта–Вальденстрема».
3. **Течение:** стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, волнообразное, обострение, рецидив.
4. **Осложнения:** функциональная недостаточность (указывается пораженный орган) и / или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т. п.) [1, 3].
5. **Наличие подтверждения диагноза** на клеточном или тканевом уровне.

#### Примеры построения диагноза

##### Пример № 1

Саркоидоз ВГЛУ и легких, стадия II (МКБ-10, D86.2), активный, прогрессирующее течение. Подтвержден ВТС-биопсией.

##### Пример № 2

Саркоидоз генерализованный (D86.8) с поражением легких (стадия III), глаз, гиперкальциемией, кожи. Активный, прогрессирующий. Подтвержден биопсией кожи.

#### Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения – острого или хронического. Чаще всего при саркоидозе регистрируется малосимптомное, хроническое течение заболевания. Выделяются общие симптомы, характерные для всех форм саркоидоза, и симптомы поражения отдельных органов и систем [1, 2, 29].

Наиболее выражены и динамичны жалобы пациентов с *синдромом Лефгрена* (лихорадка, узловая эритема, двусторонний периартрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя

лимфаденопатия корней легких, длительность обычно  $\leq 2$  мес.) и «увеопаротидной лихорадкой» – *синдромом Хеерфордта–Вальденстрема* (увеличение околушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)) [30, 31].

#### Общие симптомы, характерные для всех локализаций саркоидоза

*Неорганоспецифические проявления*, такие как усталость, тревога, депрессия, боль, когнитивная дисфункция и нейропатия мелких волокон, часто встречаются у пациентов с саркоидозом [29].

*Слабость, утомляемость.* Частота варьируется от 30 до 80 % в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости (*Fatigue Assessment Scale – FAS*), валидированной в Российской Федерации [29, 32].

*Лихорадка* характерна для острого течения синдрома Лефгрена или синдрома Хеерфордта–Вальденстрема, но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе варьируется от 20 до 60 %.

#### Симптомы саркоидоза, характерные для поражения отдельных органов и систем

Саркоидоз легких и ВГЛУ:

- *Боль и дискомфорт* в грудной клетке не всегда четко объяснимы характером и объемом изменений, выявляемых даже по данным КТ. Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.
- *Одышка* может быть легочного, центрального, метаболического и сердечного генеза.
- *Кашель* при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением ВГЛУ, раздражением саркоидными гранулемами нервных окончаний в стенках дыхательных путей, либо следствием обширных интерстициальных изменений в легких и относительно редко – следствием поражения плевры [1–3, 33].

#### Клинические проявления саркоидоза внелегочной локализации

*Поражения кожи* при саркоидозе встречаются с частотой от 10 до 56 % (в Российской Федерации – 10–15 %).

*Узловая эритема (erythema nodosum)* представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. *Саркоидных гранул узловая эритема не содержит, биопсия ее элементов не имеет диагностического значения.*

*Саркоидоз кожи* встречается с частотой 10–30 %. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны

в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т. п.).

**Ознобленная волчанка (*lupus pernio*)** — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щек, ушных раковин и пальцев, реже — лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьезные косметические дефекты. Пораженные участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще отмечаются в зимнее время [1, 3, 34, 35].

**Поражение органов зрения при саркоидозе** относится к опасным проявлениям, требующим внимания врачей и лечения, поскольку может приводить к значительному снижению и потере зрения. Поражение глаз встречается при саркоидозе примерно в 5–25 % случаев, из них 70–75 % приходится на передний увеит, 25–30 % — на задний увеит, реже — поражаются конъюнктивы, склеры и радужные оболочки [1, 3, 36].

**Саркоидоз периферических ЛУ**, доступных пальпации, встречается в 10–25 % случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые ЛУ [37].

**Поражение селезенки при саркоидозе** (10–40 % случаев) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1–5 % случаев) — увеличение селезенки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и / или тромбоцитов) [1, 3, 38, 39].

**Саркоидоз кроветворной системы** встречается редко, подтверждается наличием эпителиоидноклеточных гранул в костном мозге [1, 3].

**Поражение почек** при саркоидозе встречается у 5–30 % пациентов — от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранул и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое [1–3, 40].

**Поражение опорно-двигательного аппарата** при саркоидозе часто встречается в виде суставного синдрома, тогда как изолированные поражения костей и мышц — значительно реже. **Суставной синдром** выражен при синдроме Лефгрена, но может быть самостоятельным синдромом [1–3, 41, 42].

**Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости** составляет < 1 % случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. Различают **синоназальный саркоидоз**, **саркоидоз миндалин**, **саркоидоз гортани**, **саркоидоз уха**, **саркоидоз полости рта и языка**. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного obstructивного апноэ как единственного проявления заболевания [1, 3, 43].

**Саркоидоз сердца** (2–18 % случаев) является жизнеугрожающим проявлением саркоидоза, характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в легких и ВГЛУ. Для уточнения диагноза проводятся мониторинг по Холтеру, сцинтиграфия миокарда с перфузионными радиофармацевтически-

ми препаратами, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием диэтил-пентаацетатом гадолиния, позитронная эмиссионная томография [1, 3, 44–47].

**Поражение нервной системы при саркоидозе (нейросаркоидоз)** встречается в 5–10 % случаев и включает в себя не только гранулематозное поражение, но и негранулематозные расстройства, такие как нейропатия мелких волокон и головная боль. Описаны следующие проявления:

- гранулематозное поражение нервной системы;
- нейросаркоидоз центральной нервной системы;
- краниальная нейропатия;
- асептический менингит;
- внутричерепные паренхиматозные поражения;
- поражение спинного мозга;
- нейросаркоидоз периферической нервной системы;
- негранулематозные проявления поражения нервной системы [1, 3, 46, 48].

**Поражение органов системы пищеварения** включает в себя **саркоидоз слюнных желез** (6 %), который проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желез, встречается в составе синдрома Хеерфорда–Вальденстрема. **Саркоидоз печени**, по разным данным, встречается с частотой 10–80 % и нередко протекает бессимптомно. По данным РГ КТ органов брюшной полости выявляются множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезенке. **Поджелудочная железа** поражается редко, изменения могут напоминать рак [1, 3, 49].

**Саркоидоз органов эндокринной системы.** Поражение гипоталамо-гипофизарной области возникает у 2–8 % больных с нейросаркоидозом и сопровождается признаками нейроэндокринной дисфункции. Клиническая картина гипопитуитаризма определяется степенью снижения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тиреоидстимулирующего гормона, гормона роста и адренокортикотропного гормона. При этом у ряда пациентов возникает гиперпролактинемия [1, 3].

**Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин** крайне редок. **Саркоидоз семенника и придатков** схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулематозная реакция может сопровождать опухоль процесс, не являясь признаком саркоидоза. **Саркоидоз предстательной железы** не имеет специфических признаков и создает трудности в дифференциальной диагностике с раком предстательной железы, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем простатического специфического антигена [1, 50].

**Саркоидоз мочеполовых органов у женщин** встречается крайне редко. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. **Саркоидоз наружных половых органов** является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. **Саркоидоз матки** наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Поражение маточных труб при саркоидозе встречался крайне редко у женщин с полиорганым поражением [1, 3].

**Саркоидоз молочной железы** выявляется при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Диагностируется при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранул. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом [1, 3].

**Саркоидоз и беременность.** Саркоидоз нельзя рассматривать как состояние, которое часто и серьезно нарушает детородную функцию женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом отдельном случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

Женщинам с тяжелыми рестриктивными / obstructивными нарушениями вентилиционной функции легких, саркоидозом детородных органов, почек целесообразно планирование беременности, наблюдение во время беременности и родов в специализированных многопрофильных учреждениях [1, 51].

**Саркоидоз у детей и подростков.** Выделяется т. н. саркоидоз с ранним началом заболевания у лиц в возрасте 4 лет и моложе, внутригрудные поражения крайне редки, доминирует триада «артрит – увеит – поражения кожи». Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [1, 3, 52].

### Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

#### Критерии установления диагноза:

- диагноз саркоидоз устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов лучевых, функциональных, лабораторных и морфологических методов обследования; требуется исключение саркоидной реакции и заболеваний со схожими с саркоидозом проявлениями;
- диагноз саркоидоз *верифицируется* на основании данных морфологического исследования при выявлении гранул без казеозного некроза хотя бы в одном органе или ткани при заборе патологического материала у больного с характерной клинико-рентгенологической симптоматикой. Однако некоторые клинические сценарии (синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда–Вальденстрема, ознобленная волчанка и бессимптомная двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия) настолько специфичны, что позволяют установить предположительный диагноз саркоидоз без биопсии [1, 3, 53].

#### Жалобы и анамнез

Жалобы зависят от варианта течения болезни и локализации процесса. Жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина».

#### Физикальное обследование

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследование для выявления нарушений всех органов и систем. При осмотре внимание следует обращать на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные, увеличенные периферические ЛУ (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже – локтевые), а также подкожные уплотнения – саркоиды Дарье–Русси (иногда довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно в 20 % случаев. Важно оценить размеры печени и селезенки [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### Лабораторные диагностические исследования

**Общий (клинический) анализ крови.** Волнообразные изменения показателей скорости оседания эритроцитов или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения системных ГКС (сГКС). Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилы / лимфоциты (индекс Кребса).

**Тромбоцитопения** при саркоидозе встречается при поражениях печени, селезенки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Оценка функции почек** рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 мес., включает в себя общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, мочевины в крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется проводить исследование уровня ангиотензиногена, его производных и АПФ в крови** подросткам и взрослым при первичном выявлении и в динамике с целью оценки активности заболевания.

Норма для активности АПФ в возрасте 6–18 лет – 29–112 ед. АПФ, в возрасте старше 18 лет – 20–70 ед. АПФ. Клинически значимым является увеличение активности сывороточного АПФ > 150 % от верхней границы нормы [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови** рекомендуется пациентам с острым саркоидозом для оценки активности заболевания [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Исследование уровней общего кальция в крови и исследование уровня кальция в суточной моче.** Рекомендуется оценивать при выявлении и динамическом наблюдении. Гиперкальциемия (5 %) при саркоидозе рассматривается как проявление активного саркоидоза. Гиперкальциурия (25 %) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция [1, 3, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Исследование уровней иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в крови** рекомендуется при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулем, общими вариабельными иммунодефицитными состояниями [54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

### Методы визуализации

**Обзорная РГ ОГК** рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и определения стадии (согласно классификации ВГС). По данным РГ у пациента с ВГС в типичных случаях обнаруживается более или менее симметричное увеличение ЛУ корней легких и средостения и / или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение ВГЛУ, односторонние диссеминации, фокусы, участки консолидации или полости [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**КТ ОГК** рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при ВГС [1, 3, 4, 55, 56].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**МРТ сердца и магистральных сосудов и / или МРТ головного мозга** рекомендуются пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Из **радионуклидных методов** исследования при саркоидозе органов дыхания в специализированных центрах рекомендуют перфузионную сцинтиграфию легких с галлия [<sup>67</sup>Ga] цитратом [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Позитронная эмиссионная томография всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой** проводится для уточнения локализации процесса [1; 4; 57].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Эндосонография средостения чреспищеводная и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов** ре-

комендуются при первичном обследовании как метод визуализации разных групп ЛУ средостения и определения их размеров, особенностей строения [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Методы локальной инструментальной диагностики** рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелегочный саркоидоз с целью диагностики заболевания: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), МРТ головного мозга, сердца и магистральных сосудов, эхокардиография, РГ пораженной конечности, МРТ кости, мягких тканей [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### Иммунологические методы исследований

**Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (PPD-Л)** рекомендована на этапе первичной диагностики саркоидоза детям до 7 лет; проба Манту 2ТЕ при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере в 80–85 % случаев у пациентов, не получавших сГКС [1].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест)** рекомендована всем пациентам как обязательная при первичной диагностике саркоидоза с целью исключения активности туберкулезной инфекции [1, 58].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Исследование уровня IFN-γ на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест и T-SPOT.TB / ELISPOT, ТИГРА)** назначаются при отказе от проведения кожных тестов или невозможности их проведения по медицинским показаниям как альтернатива кожным тестам с туберкулином.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

### Функциональные методы диагностики

Всем пациентам на этапе первичной диагностики саркоидоза и в динамике для оценки степени поражения легких рекомендуется **исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков**. Ключевыми показателями являются ФЖЕЛ и показатель соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и ФЖЕЛ (%). При ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 70 % проводится проба с бронхолитическим препаратом короткого действия. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 мес. в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении [1, 30, 59].

Измерение DL<sub>CO</sub> методом одиночного вдоха является одним из наиболее информативных методов при определении тактики ведения пациентов с саркоидозом и динамическом наблюдении за ними.

**Нарушения газообмена при саркоидозе** оцениваются на основании показателя насыщения гемоглобина

крови кислородом (сатурация) посредством пульсоксиметрии в покое, а при необходимости уточнения развития дыхательной недостаточности — по данным 6-минутного шагового теста, и рекомендуются на всех этапах выявления и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови рекомендовано проводить в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [1, 3, 59, 60].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Регистрация электрокардиограммы* рекомендуется в качестве обязательного компонента первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

### Иные диагностические исследования

#### Инвазивные методы диагностики

*Бронхоскопические методы* рекомендованы всем пациентам на этапе первичной диагностики, верификации диагноза и при динамическом наблюдении [1, 3, 61].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Хирургические диагностические операции* рекомендуются всем пациентам (дети и взрослые) при не-

возможности трансбронхиальной диагностики для верификации диагноза [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

Предпочтение следует отдавать миниинвазивным методам (видеоторакоскопические вмешательства с биопсией легкого и ВГЛУ) [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

*Инвазивная диагностика саркоидоза внелегочной локализации* (биопсия ЛУ (периферического), кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) рекомендуется пациентам с саркоидозом для получения материала пораженного органа [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

Объем лабораторного и инструментального исследований и консультаций врачей-специалистов представлен в табл. 2 [1, 3].

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза рекомендуется на этапе первичной диагностики, при рецидиве, неуклонном прогрессировании процесса и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «вели-

Таблица 2

*Объем лабораторного и инструментального исследований при первичной диагностике саркоидоза в зависимости от локализации*

Table 2

*The scope of laboratory and instrumental examination in the primary diagnosis of sarcoidosis depending on the localization*

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей-специалистов
Обязательный объем обследования при первичной диагностике вне зависимости от локализации саркоидоза	Общий анализ крови с исследованием количества форменных элементов и скорости оседания эритроцитов	КТ	Пульмонолог
	Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий белок)	УЗИ ОБП и почек	Фтизиатр
	Исследование уровней:	Электрокардиографическое исследование сердца	Офтальмолог
	СРБ	УЗИ сердца	Торакальный хирург для решения вопроса о выборе метода инвазивной диагностики
	АПФ:	Спирометрия	Врач-рентгенолог
	• общего кальция в крови	При наличии показаний ПЭТ / КТ с <sup>18</sup> F-ФДГ	Врач ультразвуковой диагностики
	• кальция в суточной моче		
	IgA, -M, -G в крови		
	Общий анализ мочи		
	Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) или проведение IGRA-тестов на туберкулез		
Расчет скорости клубочковой фильтрации			

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 400

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 399

Саркоидоз легких и ВГЛУ	Исследование бронхоальвеолярного лаважа  Гистологическое исследование биопсийного материала, полученного при любом инструментальном исследовании (прямая биопсия изменений в бронхах, чрезбронхиальная биопсия легкого, тонкоигольная биопсия ВГЛУ, биопсия под контролем УЗИ, криобиопсия, видеоторакоскопия с биопсией легкого и ВГЛУ, медиастиноскопия)	Пульсоксиметрия  Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков  Исследование DL <sub>co</sub> методом одиночного вдоха  6-минутный шаговый тест  Бронхоскопические методы обследования с забором промывных вод, бронхоальвеолярного лаважа, микробиологическим и гистологическим исследованием  Хирургические диагностические операции рекомендуются всем пациентам (дети и взрослые) при невозможности малоинвазивной диагностики для верификации диагноза и при отсутствии противопоказаний	Пульмонолог  Рентгенолог
Саркоидоз сердца	Исследование уровня тропонинов, натрийуретического пептида В-типа  При наличии показаний – гистология, в приоритете – экстракардиальная гистология	МРТ сердца и магистральных сосудов с контрастированием  ПЭТ / КТ с <sup>18</sup> F-ФДГ (сочетание двух методов)  При наличии показаний: <ul style="list-style-type: none"><li>холтеровское мониторирование по показаниям</li><li>ЭхоКГ</li></ul>	Пульмонолог  Кардиолог  Кардиохирург (при решении вопроса о кардиальной биопсии)  Аритмолог  Врач-рентгенолог  Врач ультразвуковой диагностики
Саркоидоз нервной системы: <ul style="list-style-type: none"><li>• центральной</li><li>• периферической</li></ul>	Люмбальная пункция с исследованием ликвора: белок, цитоз, глюкоза, CD4CD8, креатинкиназа  При наличии показаний – биопсия	МРТ с контрастированием: <ul style="list-style-type: none"><li>• головного мозга</li><li>• спинного мозга</li></ul> Электромиография  Диагностическое тестирование при нейропатии мелких волокон	Невролог  Офтальмолог  Нейрохирург при показаниях к биопсии
Саркоидоз почек	Биопсия почек	РГ КТ почек	Нефролог  Уролог
Саркоидоз кожи	Биопсия кожи		Дерматолог  Хирург
Саркоидоз периферических ЛУ	Биопсия периферического ЛУ	УЗИ периферических ЛУ	Гематолог  Иммунолог
Саркоидоз печени	Функциональные пробы печени: билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза  Коагулограмма (при наличии признаков цирроза)  Биопсия печени	УЗИ, КТ / МРТ ОБП с контрастом  Фиброзластография  Фиброгастроуденоскопия	Гастроэнтеролог  Хирург
Саркоидоз органа зрения	–	Оптическая когерентная томография спектральной области  Флюоресцентная ангиография  По показаниям: <ul style="list-style-type: none"><li>• ангиография с индоцианиновым зеленым</li></ul>	Офтальмолог
Саркоидоз опорно-двигательной системы	–	РГ КТ пораженной части костного скелета и / или сустава  МРТ мягких тканей и суставов (одна локализация) на пораженный сустав	Ревматолог  Ортопед-травматолог

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОБП – органы брюшной полости; ПЭТ – позитронная эмиссионная томография; <sup>18</sup>F-ФДГ – фтор-18-фтордезоксиглюкоза; IGRA-тесты – лабораторные диагностические тесты, основанные на высвобождении интерферона (IFN)-γ (*Interferon-γ Release Assay*); DL<sub>co</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; ЛУ – лимфатические узлы; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭхоКГ – эхокардиография; Ig – иммуноглобулин.

ким имитатором» [1, 3, 62, 63]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Диагноз саркоидоз устанавливается и формулируется врачом-пульмонологом медицинской организации 2–3-го уровня после проведения обследований. При возникновении сложностей в установлении диагноза (в т. ч. при внеторакальных локализациях саркоидоза или генерализованном варианте заболевания) рекомендуется проведение междисциплинарного консилиума соответствующих специалистов.

У детей моложе 5 лет дифференциальную диагностику рекомендуется проводить с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза являются предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной ГКС-, цитостатической или биологической («таргетной») терапии.

Для начала активной терапии саркоидоза рекомендовано наличие двух причин – угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни, в остальных случаях рекомендуется активное наблюдение, альфа-токоферол, пентоксифиллин. Все существующие схемы являются рекомендательными и в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоз, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижении функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется активное наблюдение [1, 3, 64, 65]. Это дифференциальный диагноз.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза, представлены в табл. 3.

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с установленным диагнозом саркоидоз при отсутствии развития недостаточности органов или систем реко-

# Лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам.

\*\* Входят с список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».

**Таблица 3**  
Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

**Table 3**  
Pharmacological classes of drugs used in the treatment of sarcoidosis

Фармакологический класс	Препараты
сГКС	Преднизолон**
	Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн**
	#Гидроксихлорохин**
	#Микофенолата мофетил**
	#Пефлуномид**
	#Циклофосфамид**
Ингибиторы TNF-α	#Пентоксифиллин**
	#Инфликсимаб**
	#Адалимумаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома, синдроме Лефгрена)	Индометацин
	Диклофенак**
	Ибупрофен**
	Нимесулид
Ингибиторы протеинкиназы	Эторикоксиб
	НинтедаНИб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин E)

Примечание: сГКС – глюкокортикостероиды системного действия; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; # – лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам; \*\* – входят с список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».

Note: #, off-label use; \*\*, are included in the list of "Vital and Essential Medicines".

мендуется активное наблюдение с оценкой состояния через 3 мес. [1–3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы может быть рекомендовано назначение #альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 мес. или применение #альфа-токоферола ацетата 200–400 мкг 2 раза в сутки в сочетании с #пентоксифиллином\*\* в суточной дозе 400–2 000 мкг (в зависимости от переносимости) не менее 6 мес. Риск нежелательных реакций на #пентоксифиллин\*\* средний [1, 66].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

#### Глюкокортикостероиды системного действия

У пациентов с прогрессирующим течением болезни (критерии прогрессирования см. выше) по данным рентгенологического и функционального исследо-

вания дыхания сГКС в качестве препаратов первой линии рекомендованы только при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio*, угрозе жизни или резком снижении качества жизни. Риск нежелательных явлений высокий. Назначение взрослым преднизолона\*\* (или эквивалентной дозы другого сГКС) рекомендуется ежедневно утром *per os* в начальной дозе 20–40 мг в сутки в течение 4 нед. (0,5 мг / кг), затем доза ступенчато снижается по 5 мг в месяц до минимальной поддерживающей дозы, принимаемой в течение 12–24 мес. Через 3 мес. от начала лечения необходимо оценить эффект сГКС. Если эффекта нет, следует перейти на альтернативную терапию [1, 3]. Для детей лечение состоит из перорального приема преднизолона\*\* (или другого сГКС в эквивалентной дозе), первоначально – на старте терапии – 1–2 мг / кг массы тела в сутки в течение 4–8 нед., после чего дозу преднизолона\*\* следует постепенно снижать в течение 2–3 мес. (по 2,5–5 мг с интервалами 3–5 дней) до соответствующей поддерживающей дозы, т. е. самой низкой дозы, с помощью которой контролируется активность заболевания (обычно – 0,3–0,6 мг / кг массы тела в сутки); поддерживающая доза часто составляет 10–15 мг в сутки [1, 3]. Применявшиеся ранее интермиттирующие режимы не имеют преимуществ в эффективности и безопасности, поэтому не могут быть рекомендованы.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Комментарии.* Убедительные данные, доказывающие, что при применении сГКС улучшается отдаленный прогноз жизни пациентов с саркоидозом и уменьшается вероятность развития фиброза, отсутствуют. Следует помнить, что возможна рефрактерность к сГКС [1, 3, 4, 67, 68]. Применение сГКС может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [1–3].

**Прекращение лечения.** Препараты сГКС следует применять не менее 10–12 мес., риск рецидива возрастает к 6–36-му месяцу после прекращения терапии, особенно у пациентов с худшим прогнозом и потребностью в сГКС в момент установления диагноза. О полной ремиссии заболевания можно говорить только через 3 года после прекращения терапии. При отсутствии эффекта от лечения через 3–6 мес. и при прогрессировании важно пересмотреть диагноз, исключить инфекционную, в основном туберкулезную природу изменений. При рецидиве саркоидоза после полноценного курса сГКС рекомендованы препараты второй линии, среди которых предпочтение отдается метотрексату [1, 3, 67, 68].

### **Ингаляционные глюкокортикостероиды**

Ингаляционные ГКС (иГКС) в лечении саркоидоза не рекомендуются в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только

легочным заболеванием; иГКС могут быть назначены при выраженном кашлевом синдроме [1, 3], а также при саркоидозе гортани [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### **#Метотрексат\*\***

#Метотрексат\*\* (МТТ\*\*) – структурный антагонист дигидрофолатредуктазы – рекомендуется детям и взрослым в качестве терапии второй линии при рефрактерности к сГКС, при побочных реакциях, вызванных сГКС, как средство снижения их дозы и лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с сГКС при верифицированном саркоидозе. Рекомендован прием внутрь в дозе 10–15 мг 1 раз в неделю. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

Одновременно с приемом МТТ\*\* рекомендуется прием внутрь #фолиевой кислоты\*\* в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее чем через 24 ч после приема МТТ\*\*). Длительность терапии – ≥ 6 мес. [69–71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

#### **#Азатиоприн\*\***

#Азатиоприн\*\* рекомендован для пациентов с 3-летнего возраста в качестве препарата второй линии в дозе 100–200 мг в сутки в течение не менее 6 мес. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### **#Лефлуномид\*\***

Рекомендован лицам с 18 лет как препарат второй линии в дозе 10–20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 мес. от начала приема. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### **#Микофенолата мофетил\*\***

Рекомендуется лицам с 12 лет (площадь тела – 1,25 м<sup>2</sup>), начиная с 500 мг 2 раза в день, затем доза увеличивается до 750–1 000 мг 2 раза в день [3, 64, 67] как препарат второй линии при саркоидозе легких; при саркоидозе кожи – в виде монотерапии и в сочетании с сГКС [1, 3]. #Микофенолата мофетил\*\* у каждого 5-го пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### **#Циклофосфамид\*\***

Рекомендован как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500–1 000 мг

внутривенно каждые 3–4 нед. [1, 3]. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### #Гидроксихлорохин\*\*

Рекомендован как препарат второй линии при кожном и неврологическом саркоидозе, гиперкальциемии, а также при саркоидозе легких в случаях, рефрактерных к другим видам терапии. #Гидроксихлорохин\*\* разрешен с 6 лет, начиная с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения – 6–12 мес. Риск ретинопатии зависит от суточной дозы и продолжительности применения. Относится к препаратам, удлиняющим интервал QT, рекомендуется регулярный электрокардиографический мониторинг интервала QT. Противопоказан при беременности [1, 3, 72].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### #Пентоксифиллин\*\*

Рекомендуется взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе при постепенной отмене сГКС. Влияние пентоксифиллина на повреждение в легких показано в экспериментах за счет ингибирующего воздействия на окислительный стресс, гипоксию и аутофагию. Он достоверно снижает уровни TNF-α и С-реактивного белка. Рекомендуется в сочетании с #витамином Е и в виде монотерапии в дозе 400–2 000 мг в сутки [1, 73, 74]. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушений сна носят нетяжелый, иногда проходящий характер, чаще развиваются в первый месяц его применения.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

#### Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Рекомендуются как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и / или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции к соответствующему лекарственному препарату [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### #Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем. Эмпирически подобранная доза #витамина Е – 200–400 мг в сутки – показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования [1, 3, 75]. Препарат рекомендован одновременно с другими препаратами, в т. ч. сГКС,

для снижения оксидативного стресса. Возможны аллергические реакции.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

#### Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

Не рекомендуются для широкого клинического применения. Ингибиторы TNF-α (#инфликсимаб\*\* и #адалимумаб\*\*) рассматриваются как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. Препараты этой группы сами могут быть причиной развития саркоидной реакции [3, 76].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### Антифибротическая терапия

Рекомендуется только взрослым при нарастании респираторных симптомов, прогрессировании фиброзных изменений при КТ-исследовании легких (тракционные бронхоэктазы или «сотовое легкое»), ухудшении функциональных показателей в течение 1 года наблюдения (абсолютное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  и абсолютное снижение DL<sub>CO</sub> (с поправкой на уровень гемоглобина)  $\geq 10\%$ ) и формировании легочной гипертензии [77]. Доказательная база эффективности применения нинтеданиба\*\* при фиброзирующем саркоидозе ограничена. Ограниченные легочные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, не являются показанием для антифибротической терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### Эфферентные методы терапии

*Плазмаферез* рекомендуется при хроническом саркоидозе, рефрактерном к сГКС [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови* (иммунофармакотерапия) способствует достижению ремиссии у пациентов наиболее тяжелой категории.

На курс проводятся  $\geq 2$  процедур с 10-дневным перерывом между ними [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### Трансплантация

*Трансплантация легких* рекомендуется при терминальных стадиях саркоидоза легких (стадия IV, легочный фиброз) [1, 3, 78].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### Другие методы лечения

*Дыхательная недостаточность.* Бронхолитическая терапия может быть рекомендована только при дока-

занном бронхообструктивном синдроме. При саркоидозе, осложненном дыхательной недостаточностью, наличии ограничительных нарушений вентиляции и десатурации рекомендуется низкопоточная оксигенация, а в тяжелых случаях — неинвазивная вентиляция легких до достижения сатурации крови кислородом > 90 % [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Легочная гипертензия.** При саркоидозе, осложненном легочной гипертензией, не связанной с гипоксемией, рекомендуется назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан\*\* и силденафил (с осторожностью с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией) [1, 3, 20] в соответствии с клиническими рекомендациями по легочной артериальной гипертензии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Немедикаментозные методы лечения** включают в себя программы повышения физической активности пациентов в залах и бассейнах, общие программы физической и психологической реабилитации, занятия в группах поддержки пациентов, мультидисциплинарные программы по лечению боли и нарушений сна, консультации и наблюдение психолога [1, 3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Разгрузочно-диетическая терапия показана пациентам на ранних стадиях саркоидоза при наличии ожирения** [1, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

Утвержденной и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не разработано. Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности [1–3, 29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

### Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

**Режим диспансерного наблюдения** за пациентами с саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений.

**Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций.**

Впервые выявленным пациентам в 1-й год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 мес., при стабилизации процесса во 2-й год — каждые 6 мес., в последующие годы — 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения — каждые 3 мес. в течение 2 лет, в последующие годы при стабилизации — 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем при стабилизации процесса — каждые 6 мес. в течение 2 лет, затем — 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно [1–3].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### Организация оказания медицинской помощи

**Показания для госпитализации в медицинскую организацию:**

- плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной комплексной, в т. ч. инвазивной, диагностики, для подбора начальной терапии;
- экстренная и / или неотложная госпитализация показана пациентам с острым прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца) и иных состояний больного, при которых требуются неотложные лечебно-диагностические мероприятия и / или круглосуточное наблюдение для оказания неотложной помощи и проведение интенсивной терапии.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов с саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1, 3].

**Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

- завершение диагностического процесса и установление клинического диагноза;
- назначение лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения;
- достигнута компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, которые являлись причиной госпитализации [1, 3].

### Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 4.

Дополнительная информация отсутствует.

### Вакцинация

Пациенты с саркоидозом относятся к группе иммунокомпрометированных, при этом с целью предотвращения / уменьшения вероятности тяжелого (ослож-

Таблица 4  
Критерии оценки качества медицинской помощи  
Table 4  
Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен первичный осмотр, включая сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, общий физикальный осмотр	Да / нет
2	Выполнена пульсоксиметрия	Да / нет
3	Выполнена обзорная РГ ОГК в прямой и правой боковой проекции	Да / нет
4	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да / нет
5	Выполнены:	Да / нет
	• общий (клинический) анализ крови развернутый	
	• определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови	
	• исследование уровня общего кальция в крови и уровня кальция в моче	
	• исследование уровня креатинина в крови	
6	Выполнено УЗИ селезенки и печени, периферических ЛУ с указанием их размеров, почек и щитовидной железы	Да / нет
7	Выполнена КТ ОГК	Да / нет
8	Проведена иммунодиагностика – внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным или IGRA-тест (квантифероновый тест или ELISPOT)	Да / нет
9	Проведена регистрация электрокардиограммы	Да / нет
10	Проведена оценка общих IgA, -M, -G при выявлении (исключение – общая переменная иммунная недостаточность)	Да / нет
11	Оформлено обоснование клинического (предварительного) диагноза, составлен план обследования и определена тактика ведения пациента (активное наблюдение или лечение)	Да / нет
12	При затруднении установления клинического диагноза и тактики ведения проведена врачебная комиссия (консилиум), для определения необходимости и метода получения биоптата и гистологического подтверждения, тактики лечения	Да / нет
13	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да / нет
14	Осуществление диспансерного наблюдения в установленном порядке с соблюдением периодичности и длительности диспансерного наблюдения	Да / нет

Примечание: ОГК – органы грудной клетки; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; УЗИ – ультразвуковое исследование; Ig – иммуноглобулин; КТ – компьютерная томография; IGRA-тесты – лабораторные диагностические тесты, основанные на высвобождении интерферона (IFN)- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$  Release Assay).

ненного) течения инфекций вакцинация проводится планомерно, экстренно, так же, как и постконтактная, которая проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.21 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»; методические указания МУ 3.3.1.1095–02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок») и другими нормативными документами Министерства здравоохранения Российской Федерации с учетом периода заболевания и получаемой терапии [80].

## Литература

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. Серия монографий Российского респираторного общества; Чучалин А.Г. (гл. ред. серии). М.: Атмосфера; 2010.
2. Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
3. Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D. et al. Sarcoidosis. *Sheffield: European Respiratory Society*; 2022. DOI: 10.1183/2312508X.10031020.
4. Rossides M., Kullberg S., Arkema E.V. History and familial aggregation of immune-mediated diseases in sarcoidosis: a register-based case-control-family study. *Chest.* 2024 166 (5): 1082–1092. DOI: 10.1016/j.chest.2024.05.014.
5. Patasova K., Chuguima O., Kullberg S. et al. Sarcoidosis shares susceptibility loci with autoimmune disorders and cancers. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (Suppl. 68): PA2490. DOI: 10.1183/13993003.congress-2024.PA2490.
6. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогенеза. *Практическая пульмонология.* 2017; (1): 46–50. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_46.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf)
7. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. [Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment]. *Med. Clin. (Barc.)*. 2019; 153 (5): e21–22. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.021.
8. Coelho R.R., Pires Xavier S., Brandão J.R., Furtado I. From fibrosis to granuloma: drug induced systemic sarcoidosis-like reaction after rituximab in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2024; 11 (12): 005070. DOI: 10.12890/2024\_005070.
9. Holas P., Figueira-Putresza E., Domagala-Kulawik J. Coping styles with stress and its relations to psychiatric and clinical symptoms in

- patients with sarcoidosis: a latent profile analysis. *Respir. Med.* 2023; 211: 107171. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107171.
10. Chiriac M., De Mattei A., Cifaldi C. et al. Characterization of AR-CGD female patient with a novel homozygous deletion in CYBC1 gene presenting with unusual clinical phenotype. *Clin. Immunol.* 2023; 251: 109316. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109316.
  11. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H. et al. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between Propionibacterium acnes and sarcoidosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12931-017-0515-z.
  12. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-year-old man. *Eur. J. Case. Rep. Intern. Med.* 2018; 5 (10): 000942. DOI: 10.12890/2018\_000942.
  13. Spagnolo P., Culver D.A. More evidence that sarcoidosis is a host disease, and the identity of the aetiological triggers is irrelevant. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (6): 2402051. DOI: 10.1183/13993003.20251-2024.
  14. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018; 153 (6): 1432–1442. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
  15. Yu K., Li W., Long W. et al. Proteome-wide mendelian randomization identifies causal plasma proteins in interstitial lung disease. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 2293. DOI: 10.1038/s41598-025-85338-y.
  16. Bergantini L., Spalletti M., d'Alessandro M. et al. Predictive role of natural killer cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. *Pulmonology.* 2024; 31 (1): 2416867. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.009.
  17. Arkema E.V., Sachs M.C., Dominicus A. et al. Inflammatory plasma protein levels are elevated years before sarcoidosis diagnosis: a nested case-control study in Sweden. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (6): 2400277. DOI: 10.1183/13993003.0277-2024.
  18. Habib I., Jawed J.J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities. *Indian J. Tuberc.* 2025; 72 (1): 103–111. DOI: 10.1016/j.ijtb.2024.07.003.
  19. Sataasia M., Garg A., Weerasinghe K. et al. Calcium chaos in sarcoidosis: A tale of severe hypercalcemia's diagnostic challenge. *Cureus.* 2024; 16 (3): e56271. DOI: 10.7759/cureus.56271.
  20. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735.
  21. Price L.C., Kouranos V., Vaughman R. et al. Use of pulmonary arterial hypertension therapies in patient with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (1): e2024024. DOI: 10.36141/svdl.v41i1.15515.
  22. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария.* 2012; (4): 16–18. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy/viewer>
  23. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю. и др. Результаты внедрения Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (2): 42–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer>
  24. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю. и др. Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. *Пульмонология.* 2024; 34 (4): 487–497. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497.
  25. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
  26. Stefansson K., Árnadóttir B., Jónsson J.G. et al. POS0871 Heritability and phenotypic variation of sarcoidosis in the Icelandic population. *Ann. Rheumatic Dis.* 2024; 83 (Suppl. 1): 856–857. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.3151.
  27. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН.* 2012; (5): 30–37. Доступно на: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/301/239?ysclid=mots6cy2cl453781874>
  28. Илькович М.М., Баранова О.П., Сперанская А.А., Сесь Т.П. Саркоидоз органов дыхания. В кн.: Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 219–296. Доступно на: [https://library.mededtech.ru/docs?search=&doc\\_id=ISBN9785970459089](https://library.mededtech.ru/docs?search=&doc_id=ISBN9785970459089)
  29. Hrent M., Russel A.M., Saketkoo L.A. et al. Breaking barriers: holistic assessment of ability to work in patients with sarcoidosis. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (11): 848–851. DOI: 10.1016/s2213-2600(24)00297-2.
  30. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren syndrome: a mosaic of sarcoidosis phenotypes. *Cureus.* 2024; 16 (1): e52317. DOI: 10.7759/cureus.52317.
  31. Мрика Г.С.М., Koumeka P.P., Amro L. Multisystemic sarcoidosis revealed by a Heerfordt syndrome: case report. *Pan. Afr. Med. J.* 2022; 42: 159. DOI: 10.11604/pamj.2022.42.159.34073.
  32. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. и др. Шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale): валидизация русскоязычной версии. *Практическая пульмонология.* 2025; (1): 62–65. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13222.
  33. Rasheed A.Z., Metersky M.L., Ghazal F. Mechanisms and management of cough in interstitial lung disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (12): 1177–1190. DOI: 10.1080/17476348.2023.2299751.
  34. Самцов А.В., Крюков Е.В. Саркоидоз кожи как междисциплинарная проблема. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2024; 79 (1): 5–14. DOI: 10.15690/vramn11602.
  35. Damsky W., King B. Cutaneous sarcoidosis: clinical and pathologic features, molecular pathogenesis, and treatment. *Clin. Dermatol.* 2025; 43 (2): 177–190. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2024.12.017.
  36. Reid G., Williams M., Compton M. et al. Ocular sarcoidosis prevalence and clinical features in the Northern Ireland population. *Eye (Lond.)* 2022; 36 (10): 1918–1923. DOI: 10.1038/s41433-021-01770-0.
  37. Wagle L., Timshina A., Regmi R., Abdulmahdi M. Sarcoidosis with generalized lymphadenopathy: a clinical mimic of lymphoma. *Cureus.* 2025; 17 (1): e78049. DOI: 10.7759/cureus.78049.
  38. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Колесников П.Е. Спленомегалия у больных саркоидозом органов дыхания: от статистического анализа к клиническому случаю. *Вестник современной клинической медицины.* 2019; 12 (2): 17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23.
  39. Islam M.S., Ayaz K., Marisa S.F. et al. Sarcoidosis presenting with massive splenomegaly: 2 cases without pulmonary involvement. *Radiol. Case Rep.* 2025; 20 (10): 4885–4889. DOI: 10.1016/j.radcr.2025.06.031.
  40. Dvoretzky L., Sidoruk N., Krivushkin S. et al. Acute kidney injury as the first manifestation of sarcoidosis. *Keio J. Med.* 2025; 74 (2): 96–100. DOI: 10.2302/kjm.2023-0020-CR.
  41. Karabulut Y., Öz N., Gezer H.H. et al. Perspective of sarcoidosis in terms of rheumatology: a single-center rheumatology clinic experience. *Rheumatol. Int.* 2022; 42 (12): 2191–2197. DOI: 10.1007/s00296-022-05193-2.
  42. Terlemez R., Caliskaner Ozturk B., Kurtoglu S.S. et al. Quadriceps femoris muscle ultrasound in sarcoidosis: an observational case-control study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2024; 60(3): 523–529. DOI: 10.23736/S1973-9087.24.08232-7.
  43. Edriss H., Kelley J.S., Demke J., Nugent K. Sinonasal and laryngeal sarcoidosis—an uncommon presentation and management challenge. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357 (2): 93–102. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.11.007.
  44. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J. et al. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. *Neth. Heart J.* 2025; 33 (2): 55–64. DOI: 10.1007/s12471-024-01925-0.
  45. Nakamura J., Sato T., Ohira H. et al. Prevalence, incidence, and clinical features of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2025; 238: 107954. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.107954.
  46. Kouranos V., Sharma R., Wells A., Singh-Curry V. Cardiac sarcoidosis and neurosarcoidosis – multidisciplinary approach for diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2024; 30 (5): 540–550. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001097.
  47. Torelli V.A., Sivalokanathan S., Silverman A. et al. Role of multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: a retrospective single-center experience. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (23): 7335. DOI: 10.3390/jcm13237335.
  48. Basheer M., Waked H., Jeries H. et al. Neurosarcoidosis: the presentation, diagnosis and treatment review of two cases. *Life.* 2024; 14 (1): 69. DOI: 10.3390/life14010069.

49. Nicolosi S., Chernovsky M., Angoni D. et al. Gastrointestinal manifestations of sarcoidosis: a state-of-the-art, comprehensive review of the literature—practical clinical insights and many unmet needs on diagnosis and treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (9): 1106. DOI: 10.3390/ph17091106.
50. La Rochelle J.C., Coogan C.L. Urological manifestations of sarcoidosis. *J. Urol.* 2012; 187 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.057.
51. Hadid V., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J. Perinat. Med.* 201; 43 (2): 201–207. DOI: 10.1515/jpm-2014-0017.
52. Nathan N., Sileo C., Calender A. et al. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 29: 53–59. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.05.003.
53. Zhao M., Zhou Y. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 15–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.06.005.
54. van Stigt A.C., von der Thüsen J.H., Mustafa D.A.M. et al. Granulomas in common variable immunodeficiency display different histopathological features compared to other granulomatous diseases. *J. Clin. Immunol.* 2024; 45 (1): 22. DOI: 10.1007/s10875-024-01817-3.
55. Bailey G.L., Wells A.U., Desai S.R. Imaging of pulmonary sarcoidosis – a review. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (3): 822. DOI: 10.3390/jcm13030822.
56. Desai S.R., Sivarasan N., Johannson K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
57. Régis C., Benali K., Rouzet F. FDG PET/CT imaging of sarcoidosis. *Semin. Nucl. Med.* 2023; 53 (2): 258–272. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.004.
58. Starshinova A., Dovgalyk I., Malkova A. et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020; 9 (4): 335–346. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_131\_20.
59. Yao Q., Ji Q., Zhou Y. Pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (21): 6701. DOI: 10.3390/jcm12216701.
60. Sharp M., Mathial K., Poole C. et al. Late breaking abstract – sarcoidosis pulmonary function phenotypes associated with quality of life. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): PA1899. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1899.
61. Terschluce C., Feineis M., Jouanjan L. et al. Additional diagnostic potential of transbronchial lung cryobiopsy in bronchoscopic assessment of sarcoidosis and chronic beryllium disease: a retrospective analysis of 321 patients. *BMJ Open Respir. Res.* 2025; 17; 12 (1): e003206. DOI: 10.1136/bmjresp-2025-003206.
62. Sharp M., Mustafa A.M., Mathias K. et al. Working together in sarcoidosis: experience and impact of a formalized multidisciplinary discussion. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2025; 22 (9): 1436–1439. DOI: 10.1513/annats.202412-1294r1.
63. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. *Русский медицинский журнал*. 2001; 21: 919–922. Доступно на: [https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Differencialnaya\\_diagnostika\\_disseminirovannyh\\_zabolevaniy\\_legkih\\_neopuholevoy\\_prirody/](https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/)
64. Kwon S., Judson M.A. Clinical pharmacology in sarcoidosis: how to use and monitor sarcoidosis medications. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (5): 1250. DOI: 10.3390/jcm13051250.
65. Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (155): 190145. DOI: 10.1183/16000617.0145-2019.
66. Diallo B.D., Diot B., Flament T. et al. [The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: a case report]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018; 74 (1): 48–51. DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014 (in French).
67. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2024; 109 (1): 19–29. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2024/0100/sarcoidosis.html>
68. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю. и др. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644.
69. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 545–561. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3283642a7a.
70. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52 (24): 2727–2732. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0976.
71. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 213–218. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218.
72. Vermeer B., Veltkamp M., Raasing L.R.M. et al. Hydroxychloroquine monotherapy in sarcoidosis: Indications, efficacy, and side effects. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (3): e2024039. DOI: 10.36141/svdl.v41i3.15445.
73. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. и др. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферолом ацетатом при внутригрудном саркоидозе. *Пульмонология*. 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28.
74. Crommelin H.A., Vorselaars A.D., van Moorsel C.H. et al. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy*. 2014; 6 (10): 1127–1143. DOI: 10.2217/imt.14.65.
75. Визель А.А., Калвер Д.А., Визель И.Ю. и др. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40.
76. Otten B., Weinberg D., Gregowski M., James W.E. Management of anti-drug antibodies against TNF-inhibitors in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2025; 247: 108301. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108301.
77. Wijsenbeek M., Swigris J.J., Inoue Y. et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2300752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2023.
78. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., Nathan S.D. Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest*. 2004; 125 (3): 990–996. DOI: 10.1378/chest.125.3.990.
79. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Баранова О.П. Разгрузочно-диетическая терапия в комплексном лечении саркоидоза легких. *Терапевтический архив*. 1996; 68 (3): 83–86.
80. Визель А.А., Визель И.Ю. Вакцинация больных саркоидозом. В кн.: Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: АТМО; 2016: 94–99.

Поступила: 23.01.26  
Принята к печати: 01.05.26

## References

- Vizel A.A., ed. [Sarcoidosis]. Series of monographs of the Russian Respiratory Society; A.G. Chuchalin (chief ed. series). Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
- Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D. et al. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society; 2022. DOI: 10.1183/2312508X.10031020.
- Rossides M., Kullberg S., Arkema E.V. History and familial aggregation of immune-mediated diseases in sarcoidosis: a register-based case-control-family study. *Chest*. 2024 166 (5): 1082–1092. DOI: 10.1016/j.chest.2024.05.014.
- Patasova K., Chuguima O., Kullberg S. et al. Sarcoidosis shares susceptibility loci with autoimmune disorders and cancers. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (Suppl. 68): PA2490. DOI: 10.1183/13993003.congress-2024.PA2490.
- Vizel A.A., Vizel I.Yu. [Sarcoidosis and interferons: pathogenesis and iatrogeny]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (1): 46–50. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_46.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf) (in Russian).
- García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. [Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment]. *Med. Clin. (Barc.)*. 2019; 153 (5): e21–22. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.021.

8. Coelho R.R., Pires Xavier S., Brandão J.R., Furtado I. From fibrosis to granuloma: drug induced systemic sarcoidosis-like reaction after rituximab in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2024; 11 (12): 005070. DOI: 10.12890/2024\_005070.
9. Holas P., Figueira-Putresza E., Domagala-Kulawik J. Coping styles with stress and its relations to psychiatric and clinical symptoms in patients with sarcoidosis: a latent profile analysis. *Respir. Med.* 2023; 211: 107171. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107171.
10. Chiriaco M., De Matteis A., Cifaldi C. et al. Characterization of AR-CGD female patient with a novel homozygous deletion in CYBC1 gene presenting with unusual clinical phenotype. *Clin. Immunol.* 2023; 251: 109316. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109316.
11. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H. et al. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between *Propionibacterium acnes* and sarcoidosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12931-017-0515-z.
12. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-year-old man. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2018; 5 (10): 000942. DOI: 10.12890/2018\_000942.
13. Spagnolo P., Culver D.A. More evidence that sarcoidosis is a host disease, and the identity of the aetiological triggers is irrelevant. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (6): 2402051. DOI: 10.1183/13993003.02051-2024.
14. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018; 153 (6): 1432–1442. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
15. Yu K., Li W., Long W. et al. Proteome-wide mendelian randomization identifies causal plasma proteins in interstitial lung disease. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 2293. DOI: 10.1038/s41598-025-85338-y.
16. Bergantini L., Spalletti M., d'Alessandro M. et al. Predictive role of natural killer cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. *Pulmonology.* 2024; 31 (1): 2416867. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.009.
17. Arkema E.V., Sachs M.C., Dominicus A. et al. Inflammatory plasma protein levels are elevated years before sarcoidosis diagnosis: a nested case-control study in Sweden. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (6): 2400277. DOI: 10.1183/13993003.00277-2024.
18. Habib I., Jawed J.J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities. *Indian J. Tuberc.* 2025; 72 (1): 103–111. DOI: 10.1016/j.ijtb.2024.07.003.
19. Satasia M., Garg A., Weerasinghe K. et al. Calcium chaos in sarcoidosis: A tale of severe hypercalcemia's diagnostic challenge. *Cureus.* 2024; 16 (3): e56271. DOI: 10.7759/cureus.56271.
20. Avdeev S.N. [Pulmonary hypertension in sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735 (in Russian).
21. Price L.C., Kouranos V., Baughman R. et al. Use of pulmonary arterial hypertension therapies in patient with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (1): e2024024. DOI: 10.36141/svdl.v41i1.15515.
22. Rusakov N.V., Mukhin N.A., Briko N.I. et al. [Features of the spread of sarcoidosis in Moscow]. *Gigiena i sanitariya.* 2012; (4): 16–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy/viewer> (in Russian).
23. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Konenko A.Yu. et al. [Result of the introduction of "Order of medical care of sarcoidosis patients" in Omsk city]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny.* 2013; 6 (2): 42–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-boльным-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer> (in Russian).
24. Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu. et al. [Results of analysis of the sarcoidosis registry of the Republic of Tatarstan]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (4): 487–497. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497 (in Russian).
25. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
26. Stefansson K., Árnadóttir B., Jónsson J.G. et al. POS0871 Heritability and phenotypic variation of sarcoidosis in the Icelandic population. *Ann. Rheumatic Dis.* 2024; 83 (Suppl. 1): 856–857. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.3151.
27. Terpigorev S.A., El Zein B.A., Vereshchagina V.M., Paleev N.R. [Sarcoidosis: problems in classification]. *Vestnik RAMN.* 2012; (5): 30–37. Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/301/239?ysclid=mois6cy2cl453781874> (in Russian).
28. Ilkovich M.M., Baranova O.P., Speranskaya A.A., Ses T.P. [Sarcoidosis of the respiratory organs]. In: Ilkovich M.M., ed. [Diffuse parenchymal diseases of the lungs]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021: 219–296. Available at: [https://library.mededtech.ru/docs?search=&doc\\_id=ISBN9785970459089](https://library.mededtech.ru/docs?search=&doc_id=ISBN9785970459089) (in Russian).
29. Drent M., Russel A.M., Saketkoo L.A. et al. Breaking barriers: holistic assessment of ability to work in patients with sarcoidosis. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (11): 848–851. DOI: 10.1016/s2213-2600(24)00297-2.
30. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren syndrome: a mosaic of sarcoidosis phenotypes. *Cureus.* 2024; 16 (1): e52317. DOI: 10.7759/cureus.52317.
31. Mpika G.S.M., Koumeka P.P., Amro L. Multisystemic sarcoidosis revealed by a Heerfordt syndrome: case report. *Pan. Afr. Med. J.* 2022; 42: 159. DOI: 10.11604/pamj.2022.42.159.34073.
32. Vizel A.A., Belevsky A.S., Vizel I.Yu., et al. [Fatigue assessment scale: validation of the Russian-language version]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2025; (1): 62–65. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13222 (in Russian).
33. Rasheed A.Z., Metersky M.L., Ghazal F. Mechanisms and management of cough in interstitial lung disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (12): 1177–1190. DOI: 10.1080/17476348.2023.2299751.
34. Samtsov A.V., Kryukov E.V. [Sarcoidosis of the skin as an interdisciplinary problem]. *Vestnik RAMN.* 2024; 79 (1): 5–14. DOI: 10.15690/vramn11602 (in Russian).
35. Damsky W., King B. Cutaneous sarcoidosis: clinical and pathologic features, molecular pathogenesis, and treatment. *Clin. Dermatol.* 2025; 43 (2): 177–190. DOI: 10.1016/j.cjclindermatol.2024.12.017.
36. Reid G., Williams M., Compton M. et al. Ocular sarcoidosis prevalence and clinical features in the Northern Ireland population. *Eye (Lond.).* 2022; 36 (10): 1918–1923. DOI: 10.1038/s41433-021-01770-0.
37. Wagle L., Timshina A., Regmi R., Abdulmahdi M. Sarcoidosis with generalized lymphadenopathy: a clinical mimic of lymphoma. *Cureus.* 2025; 17 (1): e78049. DOI: 10.7759/cureus.78049.
38. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Amirov N.B., Kolesnikov P.E. [Splenomegaly in patients with respiratory sarcoidosis: from statistical analysis to a clinical case]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2019; 12 (2): 17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23 (in Russian).
39. Islam M.S., Ayaz K., Marisa S.F. et al. Sarcoidosis presenting with massive splenomegaly: 2 cases without pulmonary involvement. *Radiol. Case Rep.* 2025; 20 (10): 4885–4889. DOI: 10.1016/j.radcr.2025.06.031.
40. Dvoretzky L., Sidoruk N., Krivushkin S. et al. Acute kidney injury as the first manifestation of sarcoidosis. *Keio J. Med.* 2025; 74 (2): 96–100. DOI: 10.2302/kjm.2023-0020-CR.
41. Karabulut Y., Öz N., Gezer H.H. et al. Perspective of sarcoidosis in terms of rheumatology: a single-center rheumatology clinic experience. *Rheumatol. Int.* 2022; 42 (12): 2191–2197. DOI: 10.1007/s00296-022-05193-2.
42. Terlemez R., Caliskaner Ozturk B., Kurtoglu S.S. et al. Quadriceps femoris muscle ultrasound in sarcoidosis: an observational case-control study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2024; 60(3): 523–529. DOI: 10.23736/S1973-9087.24.08232-7.
43. Edriss H., Kelley J.S., Demke J., Nugent K. Sinonasal and laryngeal sarcoidosis-an uncommon presentation and management challenge. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357 (2): 93–102. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.11.007.
44. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J. et al. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. *Neth. Heart J.* 2025; 33 (2): 55–64. DOI: 10.1007/s12471-024-01925-0.
45. Nakamura J., Sato T., Ohira H. et al. Prevalence, incidence, and clinical features of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2025; 238: 107954. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.107954.
46. Kouranos V., Sharma R., Wells A., Singh-Curry V. Cardiac sarcoidosis and neurosarcoidosis – multidisciplinary approach for diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2024; 30 (5): 540–550. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001097.

47. Torelli V.A., Sivalokanathan S., Silverman A. et al. Role of multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: a retrospective single-center experience. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (23): 7335. DOI: 10.3390/jcm13237335.
48. Basheer M., Waked H., Jeries H. et al. Neurosarcoidosis: the presentation, diagnosis and treatment review of two cases. *Life.* 2024; 14 (1): 69. DOI: 10.3390/life14010069.
49. Nicolosi S., Chernovsky M., Angoni D. et al. Gastrointestinal manifestations of sarcoidosis: a state-of-the-art, comprehensive review of the literature-practical clinical insights and many unmet needs on diagnosis and treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024; 17 (9): 1106. DOI: 10.3390/ph17091106.
50. La Rochelle J.C., Coogan C.L. Urological manifestations of sarcoidosis. *J. Urol.* 2012; 187 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.057.
51. Hadid V., Patenaude V., Oddy L., Abenheim H.A. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J. Perinat. Med.* 201; 43 (2): 201–207. DOI: 10.1515/jpm-2014-0017.
52. Nathan N., Sileo C., Calender A. et al. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 29: 53–59. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.05.003.
53. Zhao M., Zhou Y. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 15–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.06.005.
54. van Stigt A.C., von der Thüsen J.H., Mustafa D.A.M. et al. Granulomas in common variable immunodeficiency display different histopathological features compared to other granulomatous diseases. *J. Clin. Immunol.* 2024; 45 (1): 22. DOI: 10.1007/s10875-024-01817-3.
55. Bailey G.L., Wells A.U., Desai S.R. Imaging of pulmonary sarcoidosis – a review. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (3): 822. DOI: 10.3390/jcm13030822.
56. Desai S.R., Sivarasan N., Johannson K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
57. Régis C., Benali K., Rouzet F. FDG PET/CT imaging of sarcoidosis. *Semin. Nucl. Med.* 2023; 53 (2): 258–272. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.004.
58. Starshinova A., Dovgalyk I., Malkova A. et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020; 9 (4): 335–346. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_131\_20.
59. Yao Q., Ji Q., Zhou Y. Pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (21): 6701. DOI: 10.3390/jcm12216701.
60. Sharp M., Mathial K., Poole C. et al. Late breaking abstract – sarcoidosis pulmonary function phenotypes associated with quality of life. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): PA1899. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1899.
61. Terschlose C., Feineis M., Jouanjan L. et al. Additional diagnostic potential of transbronchial lung cryobiopsy in bronchoscopic assessment of sarcoidosis and chronic beryllium disease: a retrospective analysis of 321 patients. *BMJ Open Respir. Res.* 2025; 17; 12 (1): e003206. DOI: 10.1136/bmjresp-2025-003206.
62. Sharp M., Mustafa A.M., Mathias K. et al. Working together in sarcoidosis: experience and impact of a formalized multidisciplinary discussion. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2025; 22 (9): 1436–1439. DOI: 10.1513/annalsats.202412-1294rl.
63. Shmelev E.I. [Differential diagnostics of disseminated non-neoplastic lung diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 21: 918–922. Available at: [https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Differencialnaya\\_diagnostika\\_disseminirovannykh\\_zabolevaniy\\_legkih\\_neopuholevoy\\_prirody/](https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannykh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/) (in Russian).
64. Kwon S., Judson M.A. Clinical pharmacology in sarcoidosis: how to use and monitor sarcoidosis medications. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (5): 1250. DOI: 10.3390/jcm13051250.
65. Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (155): 190145. DOI: 10.1183/16000617.0145-2019.
66. Diallo B.D., Diot B., Flament T. et al. [The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: a case report]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018; 74 (1): 48–51. DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014 (in French).
67. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2024; 109 (1): 19–29. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2024/0100/sarcoidosis.html>
68. Vigel A.A., Avdeev S.N., Vigel I.Yu. et al. [The course of sarcoidosis in patients receiving systemic glucocorticosteroids]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644 (in Russian).
69. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 545–561. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3283642a7a.
70. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52 (24): 2727–2732. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0976.
71. Vigel A.A., Vigel I.Yu., Shakirova G.R. [Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 213–218. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218 (in Russian).
72. Vermeer B., Veltkamp M., Raasing L.R.M. et al. Hydroxychloroquine monotherapy in sarcoidosis: Indications, efficacy, and side effects. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (3): e2024039. DOI: 10.36141/svdlid.v41i3.15445.
73. Vigel A.A., Vigel E.A., Nasretdinova G.R. et al. [Effectiveness of low-dose pentoxifylline combined with tocopherol acetate in intrathoracic sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28 (in Russian).
74. Crommelin H.A., Vorselaars A.D., van Moorsel C.H. et al. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014; 6 (10): 1127–1143. DOI: 10.2217/imt.14.65.
75. Vigel A.A., Culver D.A., Vigel I. Yu. et al. [Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkix.* 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40 (in Russian).
76. Otten B., Weinberg D., Gregowski M., James W.E. Management of anti-drug antibodies against TNF-inhibitors in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2025; 247: 108301. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108301.
77. Wijnsbeek M., Swigris J.J., Inoue Y. et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2300752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2023.
78. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., Nathan S.D. Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest.* 2004; 125 (3): 990–996. DOI: 10.1378/chest.125.3.990.
79. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Baranova O.P. [Unloading and dietary therapy in the complex treatment of pulmonary sarcoidosis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1996; 68 (3): 83–86 (in Russian).
80. Vigel A.A., Vigel I.Yu. [Vaccination of patients with sarcoidosis] / In: Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. [Guide to clinical immunology in respiratory medicine]. Moscow: ATMO; 2016: 94–99 (in Russian).

Received: January 23, 2026

Accepted for publication: May 01, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.:

(499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of 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; Chairman of

the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-code: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)  
**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии 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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology 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-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор, 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 (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, 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.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Баранова Ольга Петровна** — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, доцент кафедры пульмонологии факультета послевузовского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: dr\_baranova@mail.ru (SPIN-код: 2976-3947; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

**Olga P. Baranova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Scientific and Clinical Research Center, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-61; e-mail: dr\_baranova@mail.ru (SPIN-code: 2976-3947; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

**Белевский Андрей Станиславович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Faculty of Additional Professional Education Institute of Continuing Education and Professional Development, 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.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Борисов Сергей Евгеньевич** — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

**Sergey E. Borisov**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “Moscow City Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

**Васильева Ирина Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой физиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 631-15-15; e-mail: vasil39@list.ru (SPIN-код: 7419-9060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>)

**Irina A. Vasileva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Phthysiology Department, 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; Director, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Freelance Phthysilogist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 631-15-15; e-mail: vasil39@list.ru (SPIN-code: 7419-9060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>)

**Визель Ирина Юрьевна** — д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, профессор кафедры физиопульмонологии 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 (SPIN-код: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Department of Phthysiology 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 (SPIN-code: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Васильев Игорь Владимирович** — к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской лаборатории «Интервенционная пульмонология», врач-торакальный хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 775-75-50; e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru (SPIN-код: 7179-7188; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

**Igor V. Vasilev**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Head of the Research Laboratory “Interventional Pulmonology”, Thoracic Surgeon, Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthysiology and Pulmonology Research Institute; tel.: (812) 775-75-50; e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru (SPIN-code: 7179-7188; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

**Гармаш Юлия Юрьевна** — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, врач-фтизиатр клиники № 1, врач-пульмонолог городского консультационно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры физиотерапии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 268-08-16; e-mail: yu.garmash@mail.ru (SPIN-код: 3257-6978; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6501-7944>)

**Yuliya Y. Garmash**, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Phthysilogist, Clinic No.1, Pulmonologist, City Consultation and Diagnostic Center, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health; Associate Professor, Department of Phthysiology, Faculty of Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia;

tel.: (495) 268-08-16; e-mail: ygarmash@mail.ru (SPIN-code: 3257-6978; ORSID: <https://orsid.org/0000-0001-6501-7944>)

**Геппе Наталия Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

**Natalya A. Geppe**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, 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) 248-44-22; e-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

**Зайцев Андрей Алексеевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: [a-zaicev@yandex.ru](mailto:a-zaicev@yandex.ru) (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Andrey A. Zaicev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: [a-zaicev@yandex.ru](mailto:a-zaicev@yandex.ru) (SPIN-code: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Зинченко Юлия Сергеевна** — к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории изучения хронических неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 775-75-50; e-mail: [ulia-zinchenko@yandex.ru](mailto:ulia-zinchenko@yandex.ru) (SPIN-код: 5789-8223; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>)

**Yulia S. Zinchenko**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the Research Laboratory for the Study of Chronic Nonspecific Lung Diseases, Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthiopulmonology Research Institute; tel.: (812) 775-75-50; e-mail: [ulia-zinchenko@yandex.ru](mailto:ulia-zinchenko@yandex.ru) (SPIN-code: 5789-8223; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>)

**Костинов Михаил Петрович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: [monolit.96@mail.ru](mailto:monolit.96@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

**Mikhail P. Kostinov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, 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 Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: [monolit.96@mail.ru](mailto:monolit.96@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

**Кравченко Наталья Юрьевна** — к. м. н., заведующая организационно-методическим отделом по пульмонологии и аллергологии Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 951-20-54; e-mail: [pulmokongress@mail.ru](mailto:pulmokongress@mail.ru) (SPIN-код: 4604-4099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

**Natalia Yu. Kravchenko**, Candidate of Medicine, Head of the Organizational and Methodological Department for Pulmonology and Allergology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 951-20-54; e-mail: [pulmokongress@mail.ru](mailto:pulmokongress@mail.ru) (SPIN-code: 4604-4099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

**Илькович Михаил Михайлович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет име-

ни академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: [mih.ilkovich@yandex.ru](mailto:mih.ilkovich@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Mikhail M. Ilkovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonology Department, Faculty of Postgraduate Education, Director, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: [mih.ilkovich@yandex.ru](mailto:mih.ilkovich@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Ловачева Ольга Викторовна** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-84-22; e-mail: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

**Ol'ga V. Lovacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Co-Infections, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 681-84-22; e-mail: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

**Макарянц Наталья Николаевна** — д. м. н., руководитель отделения пульмонологии, заведующая курсом пульмонологии на кафедре терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: [makaryantz@yandex.ru](mailto:makaryantz@yandex.ru) (SPIN-код: 6455-6060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

**Natalya N. Makaryants**, Doctor of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Head of the Pulmonology Course at the Department of Therapy, Faculty of Advanced Medical Studies, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Chief External Pulmonology Specialist of the Ministry of Health of the Moscow Region; e-mail: [makaryantz@yandex.ru](mailto:makaryantz@yandex.ru) (SPIN-code: 6455-6060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

**Малахов Александр Борисович** — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: [alexis4591m@mail.ru](mailto:alexis4591m@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Aleksandr B. Malakhov**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Pediatric Diseases, 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.: (985) 970-73-11; e-mail: [alexis4591m@mail.ru](mailto:alexis4591m@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Маливин Андрей Георгиевич** — д. м. н., профессор кафедры физиотерапии и пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 547-83-73; e-mail: [maliavin@mail.ru](mailto:maliavin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

**Andrey G. Malyavin**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (916) 547-83-73; e-mail: [maliavin@mail.ru](mailto:maliavin@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

**Петров Дмитрий Владимирович** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 968-69-47; e-mail: [dmitrpetrov@bk.ru](mailto:dmitrpetrov@bk.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

**Dmitriy V. Petrov**, Assistant Professor, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 968-69-47; e-mail: [dmitrpetrov@bk.ru](mailto:dmitrpetrov@bk.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

**Попова Елена Николаевна** — д. м. н., врач-пульмонолог, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М.Тареева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 121-19-77; e-mail: ela12@yandex.ru (SPIN-код: 3177-5363; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-4621>)

**Елена Н. Попова**, Doctor of Medicine, Professor, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology, and Occupational Pathology, 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); тел.: (916) 121-19-77; e-mail: ela12@yandex.ru (SPIN-код: 3177-5363; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-4621>)

**Романов Владимир Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом физиотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

**Vladimir V. Romanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

**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.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-код: 9525-9085; AuthorID: 429128; 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; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-код: 9525-9085; Author ID: 429128; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Сивокзов Илья Владимирович** — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением эндоскопии, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@yandex.ru (SPIN-код: 3929-0195; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

**Илья В. Сивокзов**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Head of the Endoscopy Department, Head of the Center for Diagnostics and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@yandex.ru (SPIN-код: 3929-0195; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

**Соловьева Ирина Павловна** — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией патологической анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

**Irina P. Solovieva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy, 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); тел.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

**Старшинова Анна Андреевна** — д. м. н., начальник Управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 670-30-03; e-mail: starshinova\_aa@almazovcentre.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>)

**Starshinova Anna Andreevna**, Doctor of Medicine, Head of the Scientific Research Department, Professor, Department of Faculty Therapy with a Clinic, Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (812) 670-30-03; e-mail: starshinova\_aa@almazovcentre.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>)

**Степанян Игорь Эмильевич** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экс-

тракорпоральных методов лечения, советник директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-код: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

**Igor’ E. Stepanyan**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Advisor to the Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-код: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

**Терпигорев Станислав Анатольевич** — д. м. н., заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 464-03-03; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-код: 9404-3122; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>)

**Stanislav A. Terpigorev**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine at the Institute for Advanced Medical Studies, Federal State Budgetary Institution “National Medical and Surgical Center named after N.I.Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (499) 464-03-03; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-код: 9404-3122; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>)

**Тинькова Валентина Вячеславовна** — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры физиотерапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 631-15-15 (доб. 2012); e-mail: TinkovaVV@nmrc.ru (SPIN-код: 8318-2360; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9104-9151>)

**Valentina T. Tinkova**, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health; Associate Professor of Phthisiology Department, 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; тел.: (495) 631-15-15 (ext. 2012); e-mail: TinkovaVV@nmrc.ru (SPIN-код: 8318-2360; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9104-9151>)

**Трофименко Ирина Николаевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: tin1@mail.ru (SPIN-код: 9345-4572; 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 — a 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; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: tin1@mail.ru (SPIN-код: 9345-4572; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Тюрин Игорь Евгеньевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Igor’ E. Tyurin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Французевич Лайне Яновна** — ассистент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Медицинского

научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (963) 973-38-01; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (SPIN-код: 4851-0402; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

**Laine Ya. Frantsuzevich**, Assistant Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, 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; Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Scientific and Educational Institute, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (963) 973-38-01; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (SPIN-code: 4861-0402; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

**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»; тел.: (495) 651-95-60; 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”; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-code: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Evgeny I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher of the Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Шмелева Наталья Михайловна** – к. м. н., пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 237-89-02; e-mail: 09shmeleva@mail.ru

**Natalya M. Shmeleva**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution Moscow “Consultative and Diagnostic Center No.6 Moscow City Department of Healthcare”, Head office; tel.: (903) 237-89-02; e-mail: 09shmeleva@mail.ru

**Эсаулова Наталья Александровна** – к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

**Natalia A. Esaulova**, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, 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; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

**Яблонский Петр Казимирович** – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по медицинской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; тел.: (812) 775-75-50; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

**Petr K. Yablonskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthiopulmonology Research Institute; Vice-Rector for Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation; tel.: (812) 775-75-50; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

#### 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 preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Обновление Международной междисциплинарной классификации интерстициальных пневмоний: заявление Европейского респираторного / Американского торакального обществ (обзор новых рекомендаций)

Е.И.Шмелев<sup>1</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, 2

<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

## Резюме

Актуальность настоящей работы определяется необходимостью внедрения во врачебную практику последних достижений научной мысли по проблеме интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). **Целью** работы являлось обсуждение основных обновленных рекомендаций по классификации ИЗЛ Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) / Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ. **Результаты.** В статье приведены основные уточняющие изменения международной классификации ИЗЛ, рекомендуемые экспертами ERS / ATS. В новом документе предложены 3 основных изменения: расширение понятия «интерстициальная пневмония» (ИП) за счет включения вторичных случаев; введение новых субкатегорий ИП; выделение таких субкатегорий, как интерстициальные (фиброзные и нефиброзные) нарушения и расстройства альвеолярного накопления. В статье детально разбирается сущность предлагаемых изменений. **Заключение.** При использовании междисциплинарного подхода комитетом экспертов была разработана обновленная структура классификации ИП: расширены предыдущие структуры, выходящие за рамки идиопатических заболеваний, уточнена терминология бронхиолоцентрической интерстициальной пневмонии и альвеолярно-макрофагальной пневмонии. ИП также распределены на интерстициальные и альвеолярные нарушения наполнения. Представлена подробная информация о различных достижениях в области молекулярной медицины, определены будущие приоритеты исследований. Ожидается, что эти обновления не только помогут в лечении пациентов, но и направят будущие исследования на дальнейшее улучшение понимания природы этих заболеваний, что приведет к дальнейшим обновлениям этого документа за счет расширения круга обсуждаемых проблем и, в идеале, подведения более глубокой биологической основы для разделения заболеваний на подгруппы.

**Ключевые слова:** интерстициальные болезни легких, новые рекомендации ERS / ATS.

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

**Финансирование.** Финансирование работы отсутствовало.

© Шмелев Е.И., Авдеев С.Н., 2026

Для цитирования: Шмелев Е.И., Авдеев С.Н. Обновление Международной междисциплинарной классификации интерстициальных пневмоний: заявление Европейского респираторного / Американского торакального обществ (обзор новых рекомендаций). *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 414–421. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-414-421

# Update of the International Multidisciplinary Classification of Interstitial Pneumonias: European Respiratory Society/American Thoracic Society statement (overview of the new guidelines)

Evgeny I. Shmelev<sup>1</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, 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

## Abstract

The relevance of this work is determined by the need to implement the latest scientific advances in the problem of interstitial lung diseases (ILD) into medical practice. **The aim** of the work was to discuss the main updated guidelines for the classification of ILD by the European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS). **Results.** The article presents the main clarifying changes to the international classification of ILD

recommended by ERS/ATS experts. The new document proposes three main changes: expansion of the concept of “interstitial pneumonia” (IP) by including secondary cases; introduction of new subcategories of IP; identification of such subcategories as interstitial (fibrotic and non-fibrotic) disorders and disorders of alveolar accumulation. The article provides a detailed analysis of the essence of the proposed changes. **Conclusion.** A committee of multidisciplinary experts developed an updated structure for the classification of interstitial lung diseases. This structure expands the classification beyond idiopathic diseases, clarifies the terminology for bronchiocentric interstitial pneumonia and alveolar-macrophage pneumonia, and further divides interstitial and alveolar filling disorders. Detailed information on various advances in molecular medicine is presented, and future research priorities are identified. These updates are expected not only to improve patient care but also to guide future research toward further understanding of these diseases, leading to further updates of this document by expanding the range of issues discussed and, ideally, providing a deeper biological basis for subgroups of the conditions.

**Key words:** interstitial lung diseases, new ERS/ATS guidelines.

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

**Funding.** This work received no funding.

© Shmelev E.I., Avdeev S.N., 2026

For citation: Shmelev E.I., Avdeev S.N. Update of the International Multidisciplinary Classification of Interstitial Pneumonias: European Respiratory Society/American Thoracic Society statement (overview of the new guidelines). *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 414–421 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-414-421

Сущность идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) до сих пор остается загадкой и понимается практическими врачами неоднозначно.

В 2002 г. опубликованы первые соглашения Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) / Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) обществ по систематизации ИИП [1]. В 2013 г. по мере накопления информации обновлена и опубликована международная мультидисциплинарная классификация ИИП, включающая 6 основных, 2 редких фенотипа и 1 неклассифицируемый вариант ИИП [2]. Это был большой шаг вперед, позволяющий лучше разбираться в диагностике и лечении различных ИИП. Однако в настоящий момент возникла необходимость в обновлении и совершенствовании классификации ИИП. В 2025 г. 32 эксперта объединили усилия и предложили основные изменения к классификации ИИП [3, 4]. Хотя в данном документе использован термин «интерстициальная пневмония» (ИП) – (без определения «идиопатическая»), термин «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) также может использоваться для обозначения этих болезней и сохраняется в качестве основного для некоторых конкретных диагнозов. Несмотря на некоторые ограничения, комитет экспертов предпочел термин «интерстициальная пневмония» для сохранения преемственности с документами (2002 [1] и 2013 [2]) по этой теме и лучшего охвата нарушений наполнения альвеол (т. е. «пневмонии»).

Актуальность работы определяется необходимостью внедрения последних достижений научной мысли по проблеме ИЗЛ для внедрения их во врачебную практику.

Целью настоящей работы являлось обсуждение основных обновленных рекомендаций ERS / ATS по классификации ИЗЛ.

Некоторые заболевания легких, поражающие легочный интерстиций, включая пневмокониозы, заболевания мелких дыхательных путей, легочные сосудистые заболевания, саркоидоз, синдромы альвеолярных кровотоков, последствия трансплантации легких, заболевания легких у пациентов с иммунодефицитом, первичные легочные инфекции, гистиоци-

тарные заболевания, такие как гистиоцитоз из клеток Лангерганса и болезнь Эрдгейма–Честера, лимфангиолейомиоматоз и ингаляционная травма, в настоящем документе в полном объеме не рассматриваются. В рамках данного заявления комитет экспертов был заинтересован в рассмотрении ИП с аутоиммунными признаками, однако было решено, что для надлежащего рассмотрения этой темы требуется специальный документ.

Таким образом, в новом документе предлагаются 3 основные изменения, которые рассматриваются более подробно [3].

## 1. Расширение понятия «интерстициальная пневмония» за счет включения вторичных случаев

В документах 2002 и 2013 гг. [1, 2], касающихся классификации ИП, основное внимание уделялось идиопатическим заболеваниям, однако четкого обоснования для отделения идиопатических причин от неидиопатических (вторичных, т. е. установленных) больше не существует, поэтому представлена единая система классификации, в которую включены все ИП. Несмотря на то, что определение первопричины данного заболевания по-прежнему имеет клиническое значение, при использовании этого подхода следует признать, что во многих случаях этиология на начальном этапе остается неясной. Кроме того, некоторые из этих диагнозов редко считались идиопатическими (например, респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ, десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) имеют несомненную связь с курением). Этот классификационный подход намеренно структурирован таким образом, чтобы вновь выявленные причины можно было легко добавить в список вторичных заболеваний, связанных с ИЗЛ, с каждым новым образом, способствующим дальнейшему обновлению классификации и терминологии по мере появления новой информации об этих заболеваниях.

Обновленный подход к классификации ИП ERS / ATS (2025) представлен в таблице. Основное внимание уделяется стратификации пациентов по основным гистологическим и рентгенологическим признакам.

При этом подходе по-прежнему подчеркивается различие между паттерном и мультидисциплинарным клиническим диагнозом (например, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) – это паттерн, а «идиопатическая НСИП» – клинический диагноз).

## 2. Введение новых субкатегорий интерстициальной пневмонии [3]

2.1. Введение термина «бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония» (БИП). В документах 2002 и 2013 гг., касающихся классификации ИП, основное внимание уделялось идиопатическим заболеваниям, однако четкого обоснования для отделения идиопатических причин от неидиопатических (вторичных) причин больше нет, поэтому представлена единая система классификации, которая включает в себя все ИП.

2.2. Замена неточного термина «острая интерстициальная пневмония» на термин «идиопатическое

диффузное альвеолярное повреждение» (*idiopathic diffuse alveolar damage*) с учетом потенциальной возможности острых проявлений других ИП.

2.3. Замена термина «десквамативная интерстициальная пневмония», которая не является результатом десквамации альвеолярных пневмоцитов, как первоначально предполагалось, на более точный с позиции морфологических изменений термин «альвеолярно-макрофагальная пневмония» (*alveolar macrophage pneumonia*).

Эти изменения в терминологии (обозначениях) позволят избежать путаницы и лучше отражать сущность патологических изменений при этих заболеваниях.

## 3. Выделение субкатегорий: интерстициальные (фиброзные и нефиброзные) нарушения и расстройства альвеолярного накопления [3]

Предлагается выделять 2 ключевых положения, которые отражают особенности течения заболеваний:

*Таблица*  
*Морфологические особенности интерстициальных заболеваний, заболеваний альвеолярного наполнения и сопутствующие клиничко-рентгенологические и патологические диагнозы*  
*Table*  
*Morphological features of interstitial diseases and alveolar filling diseases and associated clinical, radiological and pathological diagnoses*

Паттерн	Морфологические паттерны по данным морфологии и визуализации	Основные клиничко-рентгенологические и патологические диагнозы	
		Вторичные	Первичные / идиопатические
Интерстициальные паттерны	ОИП	Вторичная ОИП (например, СЗСТ, ГП, лекарственные препараты)	Идиопатический легочный фиброз (идиопатическая ОИП)
	НСИП	Вторичная НСИП (например, СЗСТ → ГП, лекарственные препараты)	Идиопатическая НСИП
	БИП	Вторичная БИП (например, ГП → СЗСТ, аспирация, ингаляционное воздействие, лекарственные препараты)	Идиопатическая БИП (предварительный диагноз)
	ДАП*	Вторичные ДАП (множественные причины)	Идиопатическое ДАП (острая интерстициальная пневмония)
	ППФЭ	Вторичный ППФЭ (например, ИЛФ, СЗСТ, ГП, лекарственные препараты, облучение, трансплантация (рестриктивный аллографт-синдром, легочная инфекция (посттуберкулезная), профессиональные факторы)	Идиопатический ППФЭ
	ЛИП	Вторичная ЛИП (например, СЗСТ, иммунодефицит)	Идиопатическая ЛИП
Паттерны альвеолярного наполнения	ОП	Вторичная ОП (например, СЗСТ, постинфекционная, лекарственная, аспирационная)	Криптогенная ОП (идиопатическая ОП)
	РБ / ИЗЛ	Вторичный РБ / ИЗЛ (например, курение → СЗСТ, лекарственные препараты, аспирация, наследственный)	Идиопатический РБ / ИЗЛ
	АМП**	Вторичная АМП (например, курение → СЗСТ, прием лекарств, аспирация, наследственная)	Идиопатическая АМП
	Редкие заболевания альвеолярного наполнения	например, острая и хроническая эозинофильная пневмония, легочный альвеолярный протеиноз, липоидная пневмония	
Другие	Комбинированные паттерны	Несколько комбинаций (например, НСИП + ОП, ОИП + ППФЭ)	
	Неклассифицируемый паттерн	Неклассифицируемая ИЗЛ (множественные неопределенные паттерны)	

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; БИП – бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз; ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония; РБ – респираторный бронхиолит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; АМП – альвеолярно-макрофагальная пневмония; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ГП – гиперчувствительный пневмонит; \* – прежнее название – острая интерстициальная пневмония; \*\* – прежнее название – десквамативная интерстициальная пневмония.

Note: \*, former name – acute interstitial pneumonia; \*\*, former name – desquamative interstitial pneumonia.

- разделение на интерстициальный тип и тип альвеолярного накопления весьма условно, поскольку «чистые» варианты встречаются редко, а обычно происходит сочетание этих вариантов. Образ альвеолярного накопления в будущем будет разделен в зависимости от клеток или материала, заполняющих альвеолы. Эта обновленная классификация основана на отличительных характеристиках, имеющих биологическое, прогностическое и терапевтическое значение;
- важность ожидаемого течения болезней сохраняется и дополнительно уточняется с учетом существования значительной вариабельности между основными категориями и внутри них, а также индивидуальных особенностей.

### 3.1. Пересмотр диагностической достоверности

Часто существует неопределенность в диагностике ИП с учетом отсутствия патогномичных тестов для большинства диагнозов. Для всех пациентов важно тщательно рассмотреть и задокументировать достоверность диагноза, основанного на совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных исследований, а также целесообразно проведение дополнительных, более инвазивных тестов.

### 3.2. Обычная интерстициальная пневмония (*Usual interstitial pneumonia*)

По данным последней редакции клинических рекомендаций по диагностике ИЛФ, отличительными патологическими признаками являются следующие:

- преимущественный субплевральный и парасептальный интерстициальный фиброз с временной и пространственной гетерогенностью;
- резкий переход нормального легкого в фиброзное;
- субэпителиальные фибробластические очаги и содовая структура.

Рентгенологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) или «возможной ОИП» позволяют поставить диагноз ИЛФ без биопсии. В случаях атипичного клинического или рентгенологического течения необходима биопсия.

### 3.3. Неспецифическая интерстициальная пневмония (*Nonspecific interstitial pneumonia*)

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) охватывает спектр нефиброзных (т. е. клеточных) и фиброзных паттернов. НСИП чаще всего возникает вследствие таких основных причин, как системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) или лекарственной токсичности, иногда наблюдается при фибротическом гиперчувствительном пневмоните (ГП), альвеолярно-макрофагальной пневмонии (ранее называемой десквамативной) или после криптогенной или вторичной ИП; реже бывает идиопатическим.

Гистологически НСИП характеризуется однородным, равномерным утолщением альвеолярных сте-

нок за счет интерстициального воспаления и / или фиброза различной степени выраженности. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) обычно выявляется преобладание в нижних отделах легких симптомов «матового стекла» и ретикулярных изменений с тракционными бронхоэктазами (ТБЭ); признаки могут различаться в зависимости от соотношения клеточности и фиброза. СЗСТ также могут быть заподозрены при наличии зияющего пищевода, утолщения плевры, плеврального выпота, выраженных лимфоидных фолликулов или богатого плазматическими клетками лимфоидного интерстициального инфильтрата. Клеточная НСИП может существенно регрессировать при применении иммуномодулирующих препаратов (и глюкокортикостероидов – ГКС), тогда как фиброзная НСИП может прогрессировать, несмотря на такое лечение. Биопсия легкого не показана в типичных случаях фиброзной НСИП, связанной с основной причиной, такой как СЗСТ, или при воздействии высокоотоксичных лекарственных препаратов, временно связанном с началом заболевания, с учетом высокой достоверности диагноза СЗСТ в этой ситуации.

### Бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония (*Bronchiolocentric interstitial pneumonia*)

У многих пациентов с ИП основным компонентом заболевания является поражение дыхательных путей. Эта картина чаще всего встречается в контексте ГП (где картина визуализации и биопсии ранее описывалась как «типичный ГП»), а также при ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ (СЗСТ / ИЗЛ), аспирации и ингаляционным или лекарственным воздействием, при этом у значительной доли пациентов не удается установить основную этиологию, несмотря на комплексное обследование. Пациентам с патологией дыхательных путей неизвестной этиологии, несмотря на комплексное обследование на предмет потенциальных причин, для обозначения клинического диагноза использовались различные термины, включая «криптогенный ГП», «антиген-неопределенный ГП», «бронхиолоцентрический тип интерстициального фиброза» и др. В случаях, когда после тщательного обследования конкретную этиологию установить не удастся, предпочтительный термин «идиопатическая бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония» (БИП) указывает на необходимость тщательного рассмотрения всех потенциальных причин этого заболевания.

БИП может представлять собой смесь воспалительных и фиброзных интерстициальных изменений. Гистологические особенности нефиброзного (или клеточного) БИП включают хроническое воспаление с преобладанием лимфоцитов вокруг бронхиол, которое может также включать некротическое гранулематозное воспаление.

Классические КТ-признаки нефиброзного БИП включают обильные нечетко очерченные центрилобулярные узелки, отражающие перибронхиолярное воспаление, затемнения по типу «матового стекла» и мозаичное уплотнение («признак трех плотностей»),

что является компонентом обструкции малых дыхательных путей. Эти признаки с большой долей вероятности указывают на ГП в правильном клиническом контексте, хотя могут наблюдаться и при других диагнозах, особенно в более легких случаях, когда центрилобулярные узелки менее обильны или когда присутствуют очаговые изменения по типу «матового стекла» без мозаичного уплотнения. КТ-признаки фиброзного БИП охарактеризованы недостаточно хорошо, однако включают следующие признаки:

- затемнения по типу «матового стекла»;
- ретикулярные изменения;
- ТБЭ;
- мозаичное уплотнение;
- «признак трех плотностей»;
- экспираторные «воздушные ловушки», часто с перибронховаскулярным распределением.

Таким образом, с учетом БИП, сегодня можно говорить о 3 основных паттернах легочного фиброза (см. рисунок).

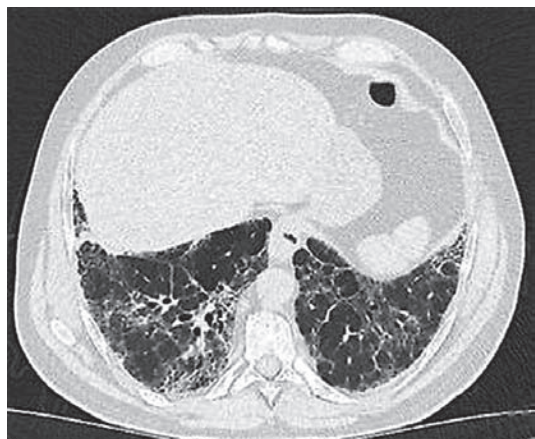


#### ОИП

Нижние отделы легких и периферические / субплевральные зоны  
Ретикулярные изменения, ТБЭ, «сотовое легкое»

Симптом «матового стекла», мозаичная плотность, узелки, воздушные ловушки

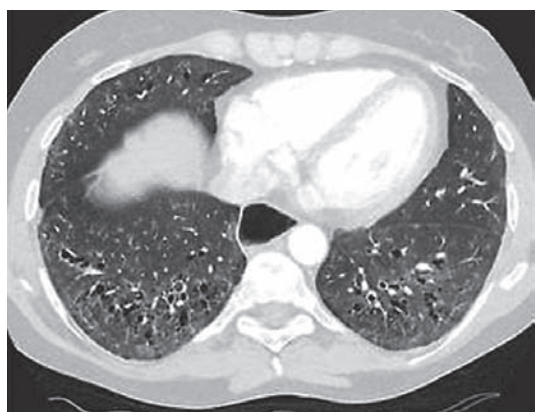
Дифференциальный диагноз: ИЛФ → ИЗЛ / САРЗ (особенно РА) → ГП, асбестоз



#### БИП

Диффузно по краниокаудальному и аксиальному направлениям  
Воспаление и фиброз с поражением дыхательных путей (мозаичная плотность, воздушные ловушки)

Дифференциальный диагноз: ГП → идиопатическая БИП, ИЗЛ / САРЗ, ассоциированная с лекарственными препаратами



#### НСИП

Нижние отделы легких и периферические зоны (субплевральный *sparing effect*)

Воспаление (симптом «матового стекла») и фиброз (ретикулярные изменения, ТБЭ)

Дифференциальный диагноз: ИЗЛ / САРЗ → ассоциированная с лекарственными препаратами → идиопатическая НСИП

Рисунок. Основные паттерны легочного фиброза

Примечание: ТБЭ – тракционные бронхоэктазы; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; РА – ревматоидный артрит; ГП – гиперчувствительный пневмонит; БИП – бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Figure. The main patterns of pulmonary fibrosis

### Диффузное альвеолярное повреждение (Diffuse alveolar damage)

Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) — это тип поражения легких, гистологически характеризуемый острой и организующейся фазами, при этом в начальные фазы поражается в первую очередь вся альвеолярная перегородка, а в более поздние фазы прогрессирует до заполнения альвеол. Альвеолярные перегородки утолщаются за счет раннего интерстициального отека, гиперплазии пневмоцитов и образования гиалиновых мембран, что иногда сопровождается развитием организующейся пневмонии (ОП) и коллапсом интерстициальных структур. Однако в фазе организации ДАП рыхлая соединительная ткань обычно располагается преимущественно внутри альвеолярных стенок, а не в дистальных воздушных пространствах, как при ОП. По результатам КТ выявляются:

- признаки «матового стекла» (часто двустороннее и пятнистое, с очаговым сохранением);
- консолидация (чаще всего зависящая от гравитации);
- ТБЭ или бронхиолоэктазы.

Обширные изменения в легких и расширение бронхов на ранних стадиях заболевания являются предикторами смерти. ДАП проявляется острым или подострым респираторным дистрессом, при этом часто требуется госпитализация и отмечается высокая смертность, поэтому у пациентов с острыми респираторными заболеваниями биопсия обычно не проводится, хотя бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и другие менее инвазивные методы взятия проб, при которых оценивается наличие активной инфекции или выявляются фоновые заболевания, такие как рак легких, могут помочь в лечении пациентов.

### Плевропаренхиматозный фиброэластоз (Pleuroparenchymal fibroelastosis)

Плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ) был включен в документ в 2013 г. как редкое заболевание, однако с тех пор ППФЭ все чаще распознается либо изолированно, либо в сочетании с другими ИЗЛ. ППФЭ может быть идиопатическим или связанным со вторичными (выявляемыми) причинами, в этом случае более вероятны сопутствующие паттерны, такие как ОИП, НСИП или БИП. Гистологически ППФЭ характеризуется субплевральным интраальвеолярным фиброэластозом (ИАФЭ), который часто сочетается с плевральным фиброзом, представляющим собой выраженное субплевральное утолщение, связанное с обилием эластических волокон. ИАФЭ проявляется на КТ ОГК в виде резко отграниченной плотной консолидации и ТБЭ, распределенных субплеврально.

### Лимфоидная интерстициальная пневмония (Lymphoid interstitial pneumonia)

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) является частью спектра реактивной легочной лимфоидной гиперплазии. ЛИП очень редко бывает идиопатической и чаще всего возникает вторично вследствие

СЗСТ (особенно синдрома Шегрена, системной красной волчанки и ревматоидного артрита), иммунодефицитов, хронической инфекции (например, вируса иммунодефицита человека, вируса Эпштейна–Барр, Т-лимфотропного вируса человека) или других системных иммунных нарушений. Гистологически ЛИП характеризуется плотным диффузным инфильтратом из лимфоцитов и плазматических клеток, деформирующим альвеолярные перегородки, часто сопровождается реактивными лимфоидными фолликулами в бронховаскулярном или лимфатическом русле. Интерстициальный фиброз обычно минимален или отсутствует. По данным КТ ОГК обычно выявляются двусторонние затемнения по типу «матового стекла», обычно диффузные, но могут быть и очаговыми, а также небольшие центрилобулярные и субплевральные узелки и утолщение стенок бронхов.

### Паттерны заполнения альвеол (Alveolar filling patterns)

Паттерны заполнения альвеол обусловлены несколькими типами клеток и жидкости, которые могут аномально заполнять альвеолы и дистальные отделы дыхательных путей.

### Организуемая пневмония (Organising pneumonia)

ОП может быть идиопатической или «криптогенной», или связанной с фоновым заболеванием, чаще всего после инфекций, СЗСТ или вызванной приемом лекарств. Гистологически ОП характеризуется наличием полиповидных скоплений рыхлой фибробластической соединительной ткани внутри альвеол и альвеолярных ходов. Помимо исключения активной инфекции, по результатам БАЛ обычно выявляется лимфоцитоз, связанный с более умеренным повышением нейтрофилов и эозинофилов, пенистых макрофагов и иногда тучных клеток.

### Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальными заболеваниями легких (Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease)

Респираторный бронхиолит (РБ), ассоциированный с ИЗЛ (РБ / ИЗЛ), развивается в основном у курящих. При РБ / ИЗЛ распределение морфологических изменений бронхиолоцентрическое: поражаются респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и перибронхиолярные альвеолы, которые содержат скопления светлогигментированных макрофагов. Может наблюдаться сопутствующий хронический перибронхиолярный воспалительный клеточный инфильтрат с перибронхиолярным / или альвеолярным фиброзом стенок бронхола или без такового. По данным КТ ОГК выявляется очаговая и нечетко выраженная картина «матового стекла», часто с центрилобулярным распределением. При наличии пигментированных макрофагов в БАЛ подтверждается диагноз РБ / ИЗЛ, что при характерной клинической картине и визуализации может помочь исключить другие заболевания, такие как нефиброзный ГП.

### Альвеоларно-макрофагальная пневмония (*Alveolar macrophage pneumonia*)

Альвеоларно-макрофагальная пневмония (АМП) может быть идиопатической или связанной со вторичными причинами, включая нарушения системы сурфактанта у детей, СЗСТ или с профессиональными факторами. АМП характеризуется диффузным поражением легких с равномерным распределением в воздушных пространствах, фиброзными и воспалительными изменениями в различных соотношениях. Признаки АМП также часто присутствуют при гистиоцитозе из клеток Лангерганса. АМП обычно проявляется на легких как «матовое стекло», но картина недостаточно специфична. Другие находки КТ могут включать признаки фиброза, кисты и эмфизему; «сотовое» легкое встречается редко. АМП редко проявляется центрилобулярными узелками.

### Редкие образцы альвеоларного наполнения (*Rare alveolar filling patterns*)

Острые (ОЭП) и хронические (ХЭП) эозинофильные пневмонии — заболевания, ограниченные легкими, характеризуются накоплением эозинофилов в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах, с эозинофилией в БАЛ, как правило, > 25 % клеток. Гистологически ОЭП обычно имеет признаки ХЭП и / или ОП с наличием многочисленных эозинофилов, тогда как при ХЭП часто выявляются рассеянные некротизирующие гранулемы и редко — гранулемы, окружающие некротизированные эозинофильные микроабсцессы. При визуализации ОЭП обычно наблюдаются мультифокальная и двусторонняя консолидация и участки «матового стекла», утолщение перегородок и бронхов, а также небольшие двусторонние плевральные выпоты. Визуализационно ХЭП может быть неотличима от ОП, включая прогрессирующие, мигрирующие и рецидивирующие инфильтраты, преимущественно несегментарную консолидацию. Могут наблюдаться сопутствующая лимфаденопатия средостения, утолщение междольковых перегородок, центрилобулярные узелки и, в хронических случаях — периферические ТБЭ. Результаты анализа периферической крови и БАЛ могут быть нормальными или с признаками изначальной эозинофилии, хотя она быстро нормализуется при терапии ГКС. Быстрый ответ как ОЭП, так и ХЭП на ГКС в течение нескольких дней весьма показателен.

### Легочный альвеоларный протеиноз

Легочный альвеоларный протеиноз (ЛАП) — редкое заболевание (распространенность — 7–10 случаев на 1 млн), характеризующееся аномальным накоплением сурфактанта в альвеолах и дистальных отделах дыхательных путей, как правило, за счет нарушения рецепции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или нарушения переработки сурфактанта альвеоларными макрофагами. Обычно развивается в течение нескольких месяцев или лет на 3–5-м десятилетии жизни и может при-

водить к дыхательной недостаточности. Причины ЛАП включают аутоантитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (90 % всех случаев ЛАП), ингаляционное воздействие (например, диоксида кремния, алюминия и титана), гематологические заболевания (например, злокачественные новообразования, миелодиспластический синдром, дефицит GATA2), аллогенную трансплантацию гемопоэтических клеток и некоторые другие инфекции. Фиброз развивается у 20 % пациентов и связан с плохим прогнозом.

При КТ ОГК обычно визуализируются симметричные изменения по типу «матового стекла» с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок, реже — консолидаты.

### Липоидная пневмония

Вариантами липоидной пневмонии (ЛП) являются следующие:

- экзогенный (когда она возникает вследствие аспирации, вдыхания или попадания инородного материала);
- эндогенный (когда она возникает вследствие накопления липидов, образующихся в клетках организма).

Чаще всего ЛП — хроническое заболевание, протекающее часто с легкими респираторными симптомами. Результаты визуализации экзогенной ЛП зависят от остроты, объема и типа вдыхания липидов, причем животный жир вызывает интенсивную воспалительную реакцию, как и минеральное или растительное масло, стимулирующее реакцию инородного тела. Экзогенная ЛП проявляется средне- и нижнедолевой или перибронхиолярной консолидацией и изменениями по типу «матового стекла», нерегулярными узелками. Среди других признаков следует отметить утолщение междольковых перегородок, симптом «бульжонной мостовой», лимфаденопатию, тонкостенные кисты и плевральный выпот в острых случаях.

С учетом характерных визуальных особенностей биопсия легкого для диагностики ЛП требуется нечасто.

### Комбинированные паттерны (*Combined patterns*)

Возможны различные комбинации ИЗЛ, однако при этом диагностика заметно осложняется.

### Неклассифицируемые интерстициальные заболевания легких (*Unclassifiable interstitial lung diseases*)

Неклассифицируемые ИЗЛ чаще наблюдаются при неполных данных (например, биопсия легких не проводилась), наличии противоречивых результатов или действительно неклассифицируемых случаях, при которых характерные признаки отсутствуют.

### Заключение

При использовании междисциплинарного подхода комитетом экспертов была разработана обновленная

структура классификации ИП, в частности, расширены предыдущие структуры, выходящие за рамки идиопатических заболеваний, уточнена терминология БИП и АМП, а также ИП разделены на интерстициальные и альвеолярные нарушения наполнения. Представлена подробная информация о состоянии различных достижений в области молекулярной медицины и определены будущие приоритеты исследований.

Ожидается, что представленные обновления помогут в лечении пациентов и направят будущие исследования на дальнейшее улучшение понимания этих заболеваний. Также по мере получения новой информации следует ожидать дальнейших обновлений этого документа и расширения круга обсуждаемых проблем, в идеале включая более глубокую биологическую основу для распределения заболеваний на подгруппы.

### Список сокращений

АМП – альвеолярно-макрофагальная пневмония  
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
 БИП – бронхоцентрическая интерстициальная пневмония  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ГП – гиперчувствительный пневмонит  
 ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
 ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония  
 ИАФЭ – *интраальвеолярный фиброэластоз*  
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
 ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 ИП – интерстициальная пневмония  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз  
 ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония  
 НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
 ОГК – органы грудной клетки  
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОП – организирующаяся пневмония  
 ОЭП – острая эозинофильная пневмония  
 ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз  
 РА – ревматоидный артрит  
 РБ – респираторный бронхолит  
 РБ / ИЗЛ – респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких  
 САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания  
 СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани  
 ТБЭ – тракционные бронхоэктазы  
 ХЭП – хроническая эозинофильная пневмония  
 ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество  
 ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество

### Литература / References

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciocchi S. et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
4. Kolb M., Cottin V., Crestani B. Classification of interstitial pneumonias: ready for the future or stuck in the past? *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2501845. DOI: 10.1183/13993003.01845-2025.

Поступила: 07.04.26

Принята к печати: 19.05.26

Received: April 07, 2026

Accepted for publication: May 19, 2026

### Информация об авторах / Authors Information

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)  
**Evgeny I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher of the Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

### Участие авторов

Оба автора 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

Both authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Прогностическое значение паттерна обычной интерстициальной пневмонии для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Н.В.Трушенко<sup>1,2</sup> ✉, Ю.А.Левина<sup>1</sup>, А.В.Волков<sup>3</sup>, Н.Н.Юдкина<sup>3</sup>, Е.С.Першина<sup>1,4</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1,2</sup>, Б.Б.Лавгинова<sup>1</sup>, О.А.Суворова<sup>1</sup>, Н.Б.Надточий<sup>5</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1</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, стр. 10
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8
- <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

## Резюме

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) является ключевым диагностическим признаком идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Однако в связи с распространенностью и прогностическим значением паттерна ОИП при других фиброзирующих интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), таких как фибротический тип гиперчувствительного пневмонита (ФГП) и фиброзирующее ИЗЛ, ассоциированное с системной склеродермией (ФИЗЛ-ССД), требуется их изучение. **Целью** исследования являлся сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик и течения заболевания у пациентов с ИЛФ, ФГП и ФИЗЛ-ССД, характеризующихся наличием паттерна ОИП по данным КТВР. **Материалы и методы.** В ретроспективное двухцентровое исследование были включены пациенты ( $n = 554$ ; возраст — 18 лет и старше) с верифицированными диагнозами ИЛФ ( $n = 219$ ), ФГП ( $n = 280$ ) и ФИЗЛ-ССД ( $n = 55$ ). Анализ результатов КТВР проводился с участием экспертов-рентгенологов, которыми отдельно выделялись паттерны типичной ОИП и вероятной ОИП. Проведено сравнение клинических, функциональных, гемодинамических показателей, а также выделены факторы, ассоциированные с наличием паттерна ОИП, и предикторы прогрессирования в течение 12 мес. наблюдения. **Результаты.** Типичный паттерн ОИП выявлен у 43,4 % пациентов с ИЛФ, 40,7 % пациентов с ФГП и 16,4 % пациентов с ФИЗЛ-ССД ( $p < 0,001$ ). Независимыми предикторами наличия «сотового легкого» при фиброзирующих ИЗЛ не-ИЛФ-этиологии были мужской пол, высокая оценка в баллах по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology* — GAP), симптом «барабанных палочек», индекс курения и кашель ( $p < 0,05$ ). В модели множественной регрессии наиболее значимыми остались мужской пол (отношение шансов (ОШ) — 2,25;  $p = 0,05$ ) и сумма баллов по шкале GAP (ОШ — 1,48;  $p = 0,012$ ). В группе ФГП и ФИЗЛ-ССД паттерн ОИП являлся предиктором прогрессирования заболевания (ОШ — 2,06; 95%-ный доверительный интервал — 1,07–3,96;  $p = 0,03$ ). **Заключение.** Паттерн ОИП служит значимым прогностическим маркером прогрессирования при ФГП и ФИЗЛ-ССД, что диктует необходимость тщательного мониторинга и рассмотрения вопроса о раннем назначении антифибротической терапии таким пациентам.

**Ключевые слова:** обычная интерстициальная пневмония, интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, гиперчувствительный пневмонит, системная склеродермия, «сотовое легкое», прогрессирующий легочный фиброз.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № IPF-SSc/2024 от 30.09.24. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Першина Е.С., Неклюдова Г.В., Лавгинова Б.Б., Суворова О.А., Надточий Н.Б., Авдеев С.Н. Прогностическое значение паттерна обычной интерстициальной пневмонии для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 422–434. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-422-434

# Prognostic significance of the usual interstitial pneumonia pattern in interstitial lung diseases

Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup> ✉, Iuliia A. Levina<sup>1</sup>, Alexander V. Volkov<sup>3</sup>, Natalia N. Yudkina<sup>3</sup>, Ekaterina S. Pershina<sup>1,4</sup>, Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Baina B. Lavginova<sup>1</sup>, Olga A. Suvorova<sup>1</sup>, Nikita B. Nadtochiy<sup>5</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1</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: Orekhovy bul'var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology": Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow, City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Department of Healthcare: Leninskiy prospect 8, Moscow, 117049, 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

## Abstract

The usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) is a key diagnostic hallmark of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, its prevalence and prognostic significance in other fibrosing interstitial lung diseases (ILDs), such as fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP) and fibrotic ILD associated with systemic sclerosis (fILD-SSc), require a detailed comparative analysis. **The aim.** To perform a comparative analysis of clinical and functional characteristics, as well as disease course, in patients with IPF, fHP, and fILD-SSc with the UIP pattern on HRCT. **Methods.** This retrospective two-center study included a total of 554 patients: 219 with IPF, 280 with fHP, and 55 with fILD-SSc. HRCT patterns were classified as typical UIP and probable UIP by radiology experts who assessed the images. We compared clinical, functional, and hemodynamic parameters, and identified factors associated with the presence of the UIP pattern as well as predictors of disease progression over a 12-month follow-up period. **Results.** The typical UIP pattern was identified in 43.4% of patients with IPF, 40.7% of patients with fHP, and 16.4% of patients with fILD-SSc ( $p < 0.001$ ). Independent predictors of honeycombing in non-IPF fibrotic ILDs were male sex, high index scores GAP (*Gender, Age, Physiology*), digital clubbing, smoking pack-years, and the presence of cough ( $p < 0.05$  for all). Male sex (OR – 2.25;  $p = 0.05$ ) and GAP index scores (OR – 1.48;  $p = 0.012$ ) remained the most significant factors in the multiple regression model. The UIP pattern was a predictor of disease progression in the fHP and fILD-SSc cohort, with the OR of 2.06 (95% CI – 1.07 – 3.96,  $p = 0.03$ ). **Conclusion.** The UIP pattern serves as a significant prognostic marker for progression in patients with fHP and fILD-SSc. This finding underscores the necessity for enhanced monitoring and consideration of early antifibrotic therapy in these patients.

**Key words:** usual interstitial pneumonia, interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, systemic sclerosis, honeycomb, progressive pulmonary fibrosis.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to this publication.

**Funding.** The authors declare the absence of external funding for the research and publication of the article.

**Ethical review.** The research protocol was approved by the Local Ethics Committee 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) (protocol No. IPF-SSc/2024 dated 30.09.24). All patients signed voluntary informed consent for participation in the study and publication of their medical data.

© Trushenko N.V. et al., 2026

For citation: Trushenko N.V., Levina Iu.A., Volkov A.V., Yudkina N.N., Pershina E.S., Nekludova G.V., Lavginova B.B., Suvorova O.A., Nadtochiy N.B., Avdeev S.N. Prognostic significance of the usual interstitial pneumonia pattern in interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 422–434 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-422-434

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу болезней, основу которых составляет развитие воспалительного процесса и / или фиброза в легочной паренхиме и интерстиции [1, 2]. С внедрением в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) рентгенологические методы стали основой диагностики ИЗЛ. При этом ключевое значение в диагностике легочных фиброзов (ЛФ) имеет обнаружение паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).

Идиопатический ЛФ (ИЛФ) – особая форма хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [3].

Согласно международным рекомендациям, наличие типичного паттерна ОИП (тОИП) по данным КТВР у пациента с клинической картиной ИЗЛ в отсутствие известных причин позволяет с высокой степенью уверенности установить диагноз ИЛФ без проведения биопсии [3, 4]. Важно отметить, что наряду с тОИП выделяется вероятный рентгенологический паттерн ОИП (вОИП), при котором не встречается «сотовое легкое», но сохраняются ключевые черты ОИП – преобладание ретикулярных изменений, наличие тракционных бронхоэктазов преимущественно в базальных и субплевральных отделах легких [1, 3, 4]. При этом согласно последней версии рекомендаций, наличие у пациента без указаний на контакт с экзогенными факторами и признаками системного аутоиммунного

ревматического заболевания паттерна вОИП также с большой долей вероятности свидетельствует в пользу диагноза ИЛФ [3].

Однако паттерн ОИП не является патогномичным для ИЛФ. «Сотовое легкое» довольно часто встречается при других фибротических формах ИЗЛ, особенно среди пациентов с фибротической формой гиперчувствительного пневмонита (фГП) и фибротических формах ИЗЛ при системной склеродермии (фИЗЛ-ССД) [1, 5]. По данным литературы, у 27–61 % пациентов с фГП по данным КТВР выявляется паттерн ОИП, что служит независимым предиктором быстрого прогрессирования и худшего прогноза [6–8]. Среди ИЗЛ, ассоциированных с системным аутоиммунным ревматическим заболеванием, ключевое значение имеет ИЗЛ при ССД, поскольку при ССД наиболее часто развивается ЛФ, в т. ч. с паттерном ОИП, характеризующимся высоким риском прогрессирования и неблагоприятным прогнозом [9–11].

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа клинико-функциональных характеристик и течения заболевания у пациентов с ИЛФ, фГП и фИЗЛ-ССД, характеризующихся паттерном ОИП по данным КТВР органов грудной клетки (ОГК).

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Основная когорта пациентов с ИЛФ и фГП была сформирована на основе данных Российского национального регистра фиброзирующих заболеваний легких за период 2016–2020 гг. Пациенты с фИЗЛ-ССД были набраны на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» в 2020–2025 гг. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (№ IPF-SSc/2024) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

**Общая характеристика пациентов.** Общую выборку составили пациенты ( $n = 554$ ; возраст – 18 лет и старше) с верифицированными диагнозами ИЛФ ( $n = 219$ ), фГП ( $n = 280$ ) и фИЗЛ-ССД ( $n = 55$ ). Диагнозы устанавливались в соответствии с действующими международными и российскими клиническими рекомендациями [1, 3–5, 9, 12, 13].

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценка паттернов по КТВР ОГК проводилась экспертом-рентгенологом. Паттерн тОИП определялся при наличии «сотового легкого», ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов с базально-субплевральным преобладанием. Паттерн вОИП включал в себя аналогичные изменения без четких признаков «сотового легкого». Для группы ИЛФ наличие тОИП / вОИП сочеталось с исключением других

причин ИЗЛ. Диагноз фГП устанавливался при соответствующем КТВР-паттерне и клиническом контексте, включая данные анамнеза об экспозиции [5, 12], а диагноз ССД – в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (*American College of Rheumatology – ACR*) / Европейского альянса ассоциаций ревматических болезней (*European League Against Rheumatism – EULAR*) (2013), включая наличие проксимальной склеродермии (достаточный критерий) или накопительную оценку  $\geq 9$  баллов по системе, учитывающей характерные кожные, сосудистые, легочные проявления и специфические аутоантитела [9, 13]. Окончательная верификация диагноза во всех случаях проводилась мультидисциплинарной комиссией с участием пульмонолога, ревматолога, рентгенолога и, при наличии гистологических данных, патоморфолога.

Для анализа использовались демографические (пол, возраст), клинические (длительность заболевания, одышки, оценка кашля, индекс коморбидности Чарльсона, шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC*)) и функциональные параметры – показатели спирометрии (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), %<sub>долж.</sub>; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), %<sub>долж.</sub>), диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>, %<sub>долж.</sub>); у каждого пациента рассчитывалось соотношение ФЖЕЛ (%<sub>долж.</sub>) / DL<sub>CO</sub> (%<sub>долж.</sub>). На основании данных по возрасту, полу, ФЖЕЛ и DL<sub>CO</sub> рассчитывался индекс по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology – GAP*). В анализ включались размеры правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), показатель систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным эхокардиографии. Учитывался объем терапии – применение антифибротических препаратов (пирфенидон, нинтеданиб), системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных средств и длительной кислородотерапии. Прогрессирование заболевания в течение 1 года наблюдения определялось согласно критериям Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*), Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society – JRS*), Латиноамериканского торакального общества (*Latin American Thoracic Society – ALAT*) (2022) как наличие  $\geq 2$  из следующих признаков при отсутствии альтернативных объяснений:

- нарастание респираторных симптомов;
- снижение ФЖЕЛ  $\geq 5$  %<sub>долж.</sub> и / или DL<sub>CO</sub>  $\geq 10$  %<sub>долж.</sub>;
- визуальное прогрессирование ЛФ по данным КТВР ОГК [3].

Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (IQR), качественные – в виде абсолютных и относительных частот. Для межгруппового сравнения количественных переменных применялся Н-критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией

Table 1

General characteristics of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, fibrotic type of hypersensitivity pneumonitis and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

Характеристика	ИЛФ (n = 219)	фГП (n = 280)	ФИЗЛ-ССД (n = 55)
Возраст, годы	67 (60–74)	64 (58–71)	57 (49–65)
Пол, n (%):			
• мужской	170 (78)	123 (44)	6 (16,4)
• женский	49 (22)	157 (56)	46 (83,6)
«Стаж» заболевания, мес.	31,5 (14–53)	49,5 (34–69)	149 (74–228)
GAP, стадия	2 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–1)
Курение, n (%)	130 (59,4)	86 (32,1)	7 (12,7)
ИК, пачко-лет	30 (20–40)	20 (12–30)	10 (7,5–33)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	109 (49,7)	106 (37,8)	26 (47,3)
Индекс Чарльсона, баллы	4 (3–5)	3 (2–5)	4 (4–5)
ФЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>	72,7 (57,8–86)	67 (57–78)	78 (65–96,5)
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>доп.</sub>	79 (60,3–89,9)	67,5 (56,0–80,5)	80,7 (63,4–98)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	85,7 (78,8–91,4)	87,5 (81,4–92,5)	84,1 (82,8–88,9)
ФЖЕЛ / DL <sub>CO</sub> , % <sub>доп.</sub>	1,61 (1,28–2,22)	1,36 (1,18–1,56)	2,03 (1,63–2,38)
DL <sub>CO</sub> , % <sub>доп.</sub>	45 (33–59,2)	52 (42–62,6)	41 (31–49)
СДЛА, мм рт. ст.	35 (26–42)	36 (29–42,5)	38 (31–45,3)
Легочная гипертензия, n (%)	58 (54,2)	60 (56,6)	30 (54,5)
Прием антифибротических препаратов, n (%)	56 (25,5)	36 (13,4)	11 (20)
Прогрессирование, n (%)	41 (18,7)	54 (20,1)	8 (14,5)
Смерть, n (%)	33 (15,1)	45 (16,8)	10 (18,2)

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; фГП – фибротический тип гиперчувствительного пневмонита; ФИЗЛ-ССД – фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией; GAP (Gender, Age, Physiology) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; ИК – индекс курения; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

сравнением при помощи U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения частот использовался критерий  $\chi^2$ . Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена. Для выявления предикторов прогрессирования и наличия у пациента паттерна ОИП использовалась бинарная логистическая регрессия с представлением результатов в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) был использован для оценки чувствительности (Se) и специфичности (Sp) факторов риска развития у пациентов с ОИП. Пороговые значения были рассчитаны с помощью индекса Юдена, который определялся только для тех значений Se и Sp, где обе величины превышали 0,5. Влияние паттерна ОИП на кумулятивную вероятность прогрессирования заболевания оценивалось с помощью метода Каплана–Мейера. Пороговый уровень статистической значимости –  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США).

## Результаты

Среди пациентов с ИЛФ, фГП и ФИЗЛ-ССД получены достоверные различия по возрасту ( $p = 0,0001$ ), полу ( $p = 0,0001$ ), «стажу» заболевания ( $p = 0,0001$ ), индексу курения (ИК) ( $p = 0,0001$ ); распространенности и тяжести коморбидных заболеваний по индексу Чарльсона ( $p = 0,0001$ ), включая сердечно-сосудистые заболевания ( $p = 0,042$ ). Ряд отличий обнаружен и по показателям функции дыхания: пациенты с ФИЗЛ-ССД отличались более высоким уровнем ФЖЕЛ по сравнению с фГП ( $p = 0,001$ ), при этом в группе ИЛФ и ФИЗЛ-ССД выявлены более низкие показатели DL<sub>CO</sub> по сравнению с пациентами с фГП ( $p = 0,0001$ ). Пациенты с ФИЗЛ-ССД также отличались более высоким уровнем СДЛА по сравнению с пациентами с ИЛФ ( $p = 0,042$ ). Важно также отметить, что частота использования антифибротических препаратов в группе пациентов с фГП составила 13,4 %, что было существенно меньше, чем в группе ИЛФ и ФИЗЛ-ССД ( $p = 0,003$ ).

Срок наблюдения за пациентами составил 12 мес. За указанный период наблюдения у пациентов

с ФИЗЛ-ССД отмечена меньшая частота прогрессирования (14,5 %) по сравнению с пациентами с ИЛФ и фГП ( $p = 0,0001$ ). Достоверных отличий по летальности не получено.

### Распространенность типичного паттерна обычной интерстициальной пневмонии при различных легочных фиброзах

При анализе КТВР-паттернов среди пациентов с ИЛФ паттерн тОИП выявлен у 95 (43,4 %), паттерн вОИП – у 124 (56,6 %) пациентов, среди больных фГП паттерн ОИП был подтвержден у 114 (40,7 %). В то же время в группе пациентов с ФИЗЛ-ССД паттерн ОИП встречался существенно реже – у 9 (16,4 %) больных ( $p = 0,001$ ); преобладающим паттерном изменений у пациентов с ФИЗЛ-ССД была фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония – 46 (83,6 %) больных.

В ходе регрессионного анализа выявлены следующие факторы риска наличия у пациентов «сотового легкого» в группе пациентов с ЛФ (фГП, ФИЗЛ-ССД), но не-ИЛФ:

- мужской пол (ОШ – 2,23; 95%-ный ДИ – 1,41–3,54;  $p = 0,001$ );
- число баллов по шкале GAP (ОШ – 1,62; 95%-ный ДИ – 1,21–2,16;  $p = 0,001$ );
- «барабанные палочки» (ОШ – 1,81; 95%-ный ДИ – 1,09–3,01;  $p = 0,022$ );
- ИК (ОШ – 1,05; 95%-ный ДИ – 1,01–1,09;  $p = 0,018$ );
- наличие кашля (ОШ – 3,85; 95%-ный ДИ – 1,93–7,66;  $p < 0,0001$ ).

При этом при построении множественной регрессионной модели наиболее значимыми факторами были мужской пол (ОШ – 2,25; 95%-ный ДИ – 1,00–5,09;  $p = 0,05$ ) и сумма баллов по шкале GAP (ОШ – 1,48; 95%-ный ДИ – 1,09–2,01;  $p = 0,012$ ) (табл. 2).

По результатам ROC-анализа продемонстрировано, что стадия по шкале GAP  $\geq 2$  баллов (площадь под кривой (*Area Under the Curve* – AUC) – 0,632 (0,526–0,739;  $p = 0,015$ , Se – 51,2 %, Sp – 73,4 %) и ИК

$\geq 20$  пачко-лет (AUC – 0,666 (0,540–0,792;  $p = 0,01$ , Se – 77,4 %, Sp – 67,4 %) являются предикторами наличия у пациентов «сотового легкого» (рис. 1).

### Отличительные особенности пациентов с паттерном обычной интерстициальной пневмонии

Среди пациентов с ИЛФ достоверных различий по основным клиническим и функциональным характеристикам между пациентами с паттернами вОИП и тОИП не выявлено. Среди лиц с ФИЗЛ-ССД значимых различий между пациентами с фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонией и тОИП также не выявлено, что, возможно, было обусловлено ограниченной выборкой пациентов с паттерном ОИП.

В то же время пациенты с фГП и паттерном ОИП по данным КТВР существенно отличались от больных фГП без признаков «сотового легкого» по полу (54,4 % лиц мужского пола vs 36,7 % лиц женского пола соответственно;  $p = 0,005$ ), стадии GAP (2 (1–2) vs 1 (1–2) соответственно;  $p = 0,023$ ), ИК (28 (15–40) vs 17,5 (7,5–25) пачко-лет соответственно;  $p = 0,004$ ). Кроме того, пациенты фГП с наличием «сотового легкого» отличались большей частотой прогрессирования (30 (51,7 %) vs 16 (27,2 %);  $p = 0,003$ ) (рис. 2).

При этом важно подчеркнуть, что в группе фГП и ФИЗЛ-ССД наличие паттерна тОИП являлось предиктором прогрессирования заболевания (ОШ – 2,06; 95%-ный ДИ – 1,07–3,96;  $p = 0,03$ ). При проведении анализа Каплана–Мейера в группе фГП и ФИЗЛ-ССД выявлены значимые различия по прогрессированию в течение времени в зависимости от наличия «сотового легкого» (*long-rank* тест  $\chi^2 = 4,96$ ;  $p = 0,026$ ) (рис. 3).

При сравнении пациентов с различными нозологическими диагнозами (ИЛФ, фГП, ФИЗЛ-ССД), но с наличием «сотового легкого» (тОИП) по данным КТВР выявлен ряд отличий по возрасту, полу, «стажу» заболевания, распространенности курения, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, тяжести коморбидной патологии. Обращает на себя внимание существенно более низкая частота использования антифибротических препаратов в группе фГП

**Таблица 2**  
Регрессионный анализ: предикторы паттерна обычной интерстициальной пневмонии среди пациентов с фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией

**Table 2**  
Regression analysis: predictors of usual interstitial pneumonia pattern among patients with fibrotic type hypersensitivity pneumonitis and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

Характеристика	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95%-ный ДИ)	$p$	ОШ (95%-ный ДИ)	$p$
Мужской пол	2,23 (1,41–3,54)	0,001	2,25 (1,00–5,09)	0,050
Оценка по GAP, баллы	1,62 (1,21–2,16)	0,001	1,48 (1,09–2,01)	0,012
Наличие симптома «барабанных палочек»	1,81 (1,09–3,01)	0,022		
ИК	1,05 (1,01–1,09)	0,018		
Кашель	3,85 (1,93–7,66)	0,0001		

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; ИК – индекс курения.

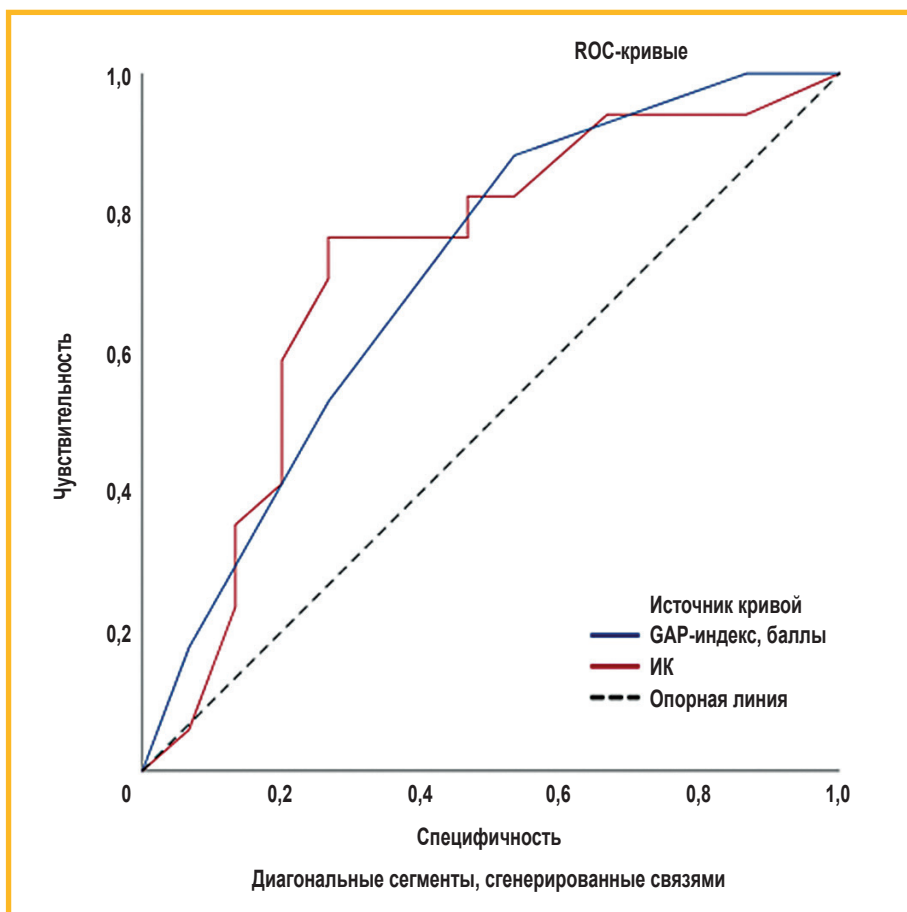


Рис. 1. ROC-кривые: предикторы паттерна обычной интерстициальной пневмонии у пациентов с фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией

Примечание: ИК – индекс курения; ROC-кривая (*Receiver Operating Characteristic*) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов; GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза.

Figure 1. ROC-curves: predictors of usual interstitial pneumonia pattern in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

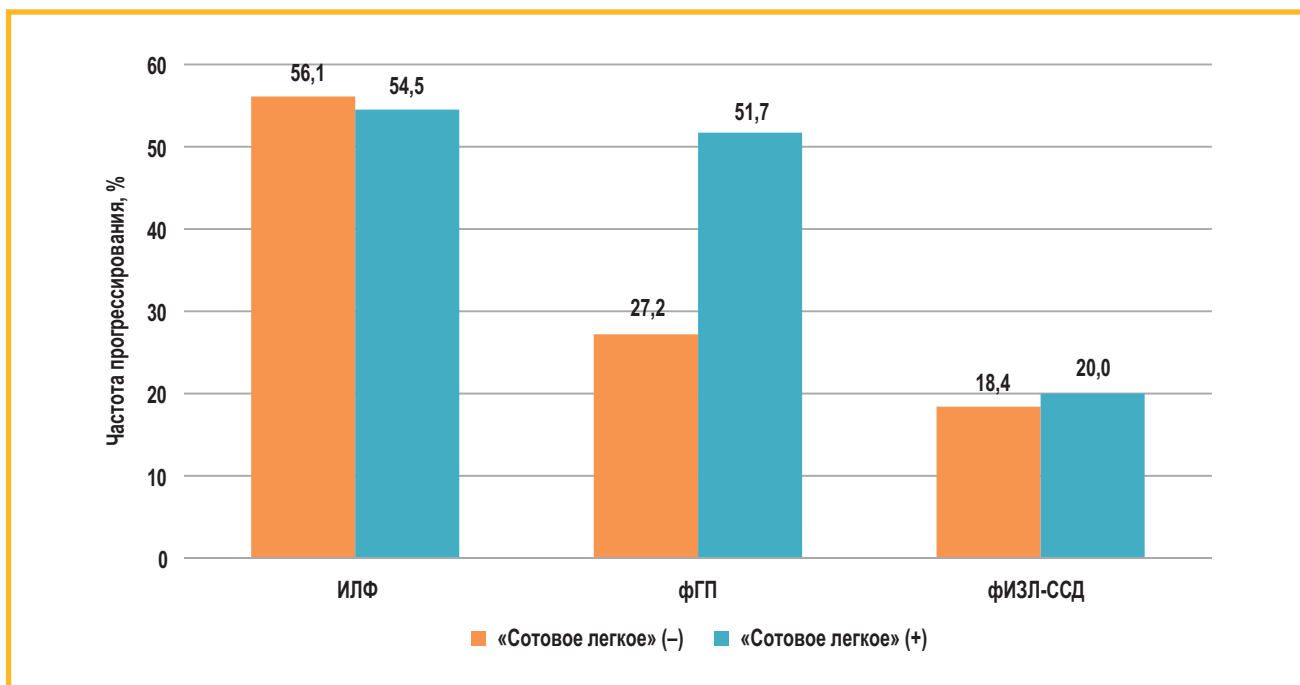


Рис. 2. Частота прогрессирования среди пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией при наличии и отсутствии «сотового легкого» по данным компьютерной томографии высокого разрешения; %

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; фГП – фибротический тип гиперчувствительного пневмонита; фИЗЛ-ССД – фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией.

Figure 2 Progression rates for patients with idiopathic pulmonary fibrosis, fibrotic hypersensitivity pneumonitis, and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis with and without honeycombing on high-resolution computed tomography; %

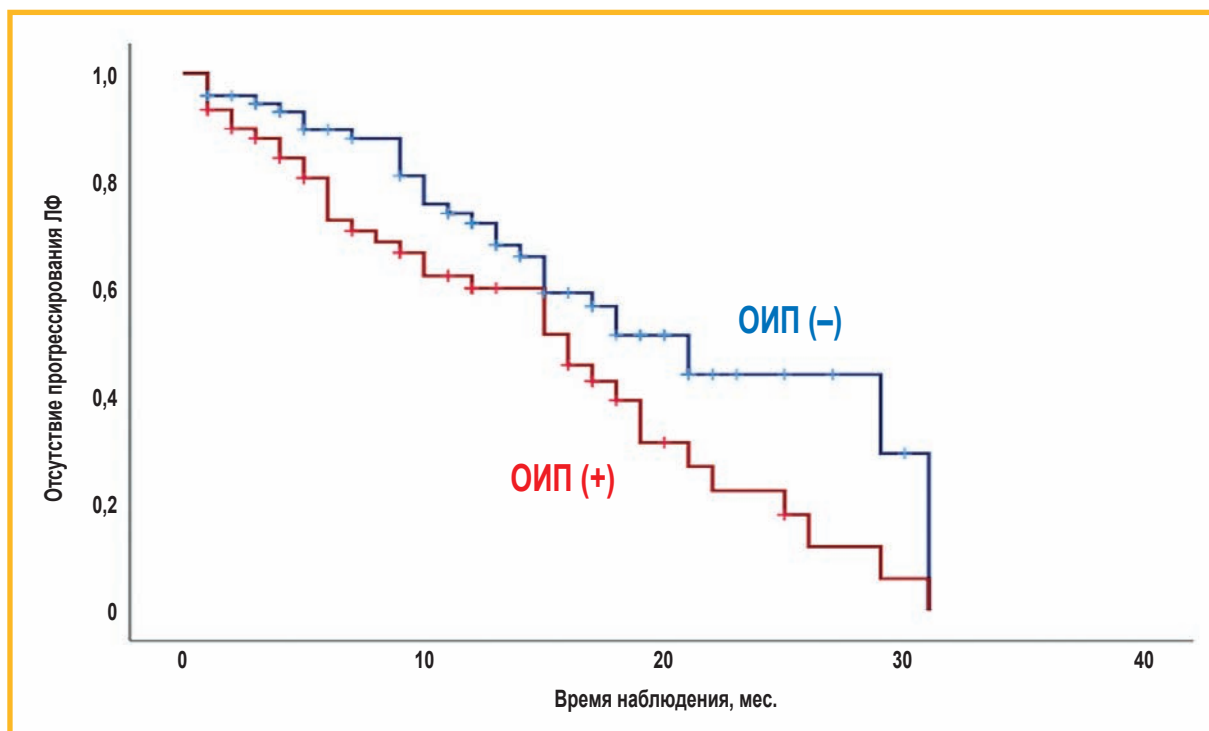


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера: влияние паттерна обычной интерстициальной пневмонии на прогрессирование легочного фиброза у пациентов с фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией

Примечание: ЛФ – легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

Figure 3. Kaplan – Meier curves: the effect of usual interstitial pneumonia pattern on the progression of pulmonary fibrosis in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

с паттерном ОИП по сравнению с ИЛФ и ФИЗЛ-ССД (14,9 % vs 27,4 и 28,6 % соответственно).

При этом крайне важно подчеркнуть, что пациенты с паттерном ОИП при фГП и ФИЗЛ-ССД достоверно не отличались от больных ИЛФ по показателю  $DL_{CO}$ , изменениям правых отделов сердца, частоте прогрессирования и летальности. По значениям ФЖЕЛ между пациентами с ИЛФ и фГП с ОИП также не получено значимых различий, а пациенты с ФИЗЛ-ССД и паттерном ОИП отличались от больных ИЛФ более высоким уровнем ФЖЕЛ (табл. 3).

## Обсуждение

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение проблемы прогрессирующих ЛФ у пациентов с ИЗЛ, не включая ИЛФ, что во многом обусловлено тяжестью и неблагоприятным прогнозом у пациентов данной группы, а также появившейся возможностью назначения этим больным антифибротической терапии. Особый интерес представляют пациенты с наличием паттерна ОИП, который обсуждается как независимый предиктор прогрессирования ЛФ, и возможное показание к более раннему назначению антифибротических препаратов [14–16].

Полученные в рамках исследования результаты подчеркивают высокую распространенность «сотового легкого» не только у пациентов с ИЛФ, но при фГП – 40,7 %, а также при ФИЗЛ-ССД – 16,4 %.

*A.Adegunsoye et al.* получены схожие результаты у пациентов ( $n = 1\ 330$ ) – «сотовое легкое» выявлено у 42 % лиц с хроническим ГП [17]. *E.Seixas et al.* показано, что примерно у 1/3 пациентов с фГП по данным КТВР присутствует паттерн «сотового легкого» [6]. Рядом исследователей подтверждается довольно высокая распространенность паттерна ОИП среди пациентов с ИЗЛ-ССД – 7,6–24 % [18–20].

В ходе настоящего исследования выявлены следующие предикторы наличия «сотового легкого» среди пациентов с фибротическими ИЗЛ, но не-ИЛФ:

- мужской пол;
- сумма баллов по шкале GAP;
- симптом «барабанных палочек»;
- ИК;
- наличие кашля.

В отношении мужского пола и курения была опубликована работа, по результатам которой подтвердилось, что мужской пол (ОШ – 1,88,  $p = 0,002$ ) и курение (ОШ – 1,16;  $p = 0,002$ ) являются независимыми предикторами выявления паттерна тОИП, а не вОИП по данным КТВР среди пациентов с ИЛФ [16]. В крупном исследовании по фибротическим ИЗЛ ( $n = 2\ 746$ ) женщины составляли 51 % от общей когорты, но у мужчин риск прогрессирования ЛФ был статистически значимо выше после поправки на другие факторы (ОШ – 1,20; 95%-ный ДИ – 1,06–1,36);  $p < 0,05$ ) [7].

Значимость изменений фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» в оценке рисков у пациентов с фибротическими ИЗЛ была продемонстрирована

Таблица 3  
Сравнительный анализ основных характеристик пациентов с идиопатическим легочным фиброзом при наличии типичного паттерна обычной интерстициальной пневмонии и лиц с фибротическим типом гиперчувствительного пневмонита + обычная интерстициальная пневмония и фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системной склеродермией, + обычная интерстициальная пневмония

Table 3

Comparative analysis of the main characteristics of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the presence of a typical pattern of usual interstitial pneumonia and individuals with fibrotic type of hypersensitivity pneumonitis + usual interstitial pneumonia and fibrosing interstitial lung disease associated with systemic sclerosis + usual interstitial pneumonia

Характеристика	ИЛФ (тОИП) (n = 95)	фГП + ОИП (n = 114)	p (ИЛФ-тОИП vs фГП-ОИП)	фИЗЛ-ССД + ОИП (n = 9)	p (ИЛФ-тОИП vs ИЗЛ-ССД-ОИП)
Возраст, годы	66 (59–76)	63 (57–71)	0,037	61 (49–67,5)	0,051
Пол, n (%):					
• мужской	81 (85,3)	62 (54,4)	0,0001	1 (11,1)	0,0001
• женский	14 (14,7)	52 (45,6)		8 (88,9)	
Стаж заболевания, мес.	34,5 (12,3–56,3)	55 (35–73)	0,0001	240 (60,5–336)	0,0001
GAR-индекс, стадия	2 (2–2)	2 (1–2)	0,201	1 (1–1)	0,001
Курение, n (%)	65 (68,4)	41 (36)	0,0001	1 (11,1)	0,0001
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	47 (49,5)	41 (36)	0,049	7 (77,8)	0,163
Индекс Чарльсона, баллы	4 (3–5)	3 (2–5)	0,032	5 (4,5–6)	0,047
ФЖЕЛ, % долю.	72,9 (55,4–84,1)	66 (58–73,1)	0,162	93 (72,5–110)	0,037
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	85,6 (79,2–90,7)	87,4 (81,7–93,1)	0,096	83,0 (81,7–87,3)	0,562
ФЖЕЛ / DL <sub>CO</sub> , % долю.	1,73 (91,29–2,41)	1,39 (1,23–1,68)	0,051	2,42 (1,77–3,79)	0,051
DL <sub>CO</sub> , % долю.	46,4 (30–57,9)	49 (35,8–57,3)	0,252	40,5 (19,5–60,8)	0,641
Дилатация, n (%):					
• ПП	19 (36,5)	15 (34,9)	0,867	3 (33,3)	0,853
• ПЖ	14 (26,4)	19 (40,4)	0,137	1 (11,1)	0,434
СДЛА, мм рт. ст.	34 (24,3–53,5)	37 (30–45)	0,059	40 (30–69,5)	0,063
Легочная гипертензия, n (%)	21 (47,7)	25 (64,1)	0,134	5 (55,6)	0,728
Длительная кислородотерапия, n (%)	25 (26,3)	49 (43)	0,012	–	–
Прием антифибротических препаратов, n (%)	26 (27,4)	17 (14,9)	0,027	2 (28,6)	0,945
Прогрессирование, n (%)	18 (54,5)	30 (51,7)	0,796	1 (20)	0,150
Смерть, n (%)	13 (13,7)	21 (18,4)	0,356	2 (33,3)	0,189

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; фГП – фибротический тип гиперчувствительного пневмонита; фИЗЛ-ССД – фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией; тОИП – типичный паттерн обычной интерстициальной пневмонии; GAR (Gender, Age, Physiology) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

на и в других работах. Так, по данным *Y. Wang et al.* симптом «барабанных палочек» является фактором риска прогрессирования ЛФ (ОШ – 1,52; 95%-ный ДИ – 1,03–2,24);  $p = 0,035$ ) [15]. *M. Cai et al.* показано, что у пациентов с ИЛФ и наличием симптома «барабанных палочек» чаще выявляются «сотовое легкое» по данным КТВР и более низкие значения DL<sub>CO</sub> [21]. При фГП симптом «барабанных палочек» также ассоциировался с неблагоприятным прогнозом (ОШ – 2,2; 95%-ный ДИ – 1,1–4,4);  $p = 0,023$ ) [8].

Также представляет интерес связь кашля с паттерном ОИП, полученная в ходе исследования. Предполагается, что возникновение кашля при фибротических ИЗЛ может быть связано с прогрессирующей фиброзной перестройкой легочной ткани, создающей тракционный эффект, и воздействие на сенсорные нервные окончания [22, 23].

Показано также, что более выраженный кашель у пациентов с ИЗЛ-ССД ассоциирован с более тяжелым поражением легких. Пациенты с ИЗЛ-ССД и жалобами на кашель характеризовались более низким значением DL<sub>CO</sub>, более выраженной одышкой и большей распространенностью ЛФ по данным КТВР ОГК. Интенсивность кашля также отрицательно коррелировала с показателем ФЖЕЛ [24, 25].

Полученная взаимосвязь с оценкой по шкале GAR и паттерном ОИП по данным КТВР подтверждает ее прогностическое значение. *Y. W. Liao et al.* установлено, что оценка по GAR > 2 баллов является предиктором летальности у пациентов с ИЛФ (ОШ – 16,7; 95%-ный ДИ – 3,28–85,14;  $p = 0,001$ ) [26]. При фГП показано, что сумма баллов по шкале GAR также является предиктором прогрессирования (ОШ – 1,57; 95%-ный ДИ – 1,1–2,3;  $p = 0,015$ ) [8].

В ходе исследования изучались отличительные особенности пациентов с паттерном ОИП при основных формах ЛФ – ИЛФ, фГП, ФИЗЛ-ССД.

В группе ИЛФ не обнаружено значимых различий между пациентами с наличием или отсутствием «сотового легкого» (паттерны тОИП и вОИП) как по основным клинико-функциональным характеристикам, так и по частоте прогрессирования и прогнозу. В то же время другие данные несколько противоречивы в этом вопросе: *M. Mura et al.* также не выявлено различий в скорости прогрессирования и выживаемости в зависимости от КТВР-паттерна при ИЛФ [27]. По данным *B.S. Kwon et al.*, у пациентов с тОИП и вОИП по данным КТВР продемонстрирована сравнимая клиническая значимость, включая темпы прогрессирования и выживаемости при ИЛФ [28].

При этом по данным *I. Gayá García-Manso et al.* отмечено, что паттерн тОИП ассоциировался с более высокой смертностью в течение 2 лет по сравнению с вОИП (ОШ – 0,23; 95%-ный ДИ – 0,06–0,99;  $p = 0,04$ ). Пациенты с ИЛФ и тОИП отличались от лиц с вОИП более низкими функциональными показателями – ФЖЕЛ ( $74,8 \pm 18,7 \%_{\text{долж.}}$  vs  $89,3 \pm 23,7 \%_{\text{долж.}}$  соответственно;  $p < 0,001$ ) и  $DL_{CO}$  ( $50,3 \pm 19,7 \%_{\text{долж.}}$  vs  $66,5 \pm 19,2 \%_{\text{долж.}}$  соответственно;  $p = 0,001$ ) [29]. В то же время по данным *M.L. Salisbury et al.* пациенты с тОИП не отличались от лиц с вОИП по функциональным показателям – ФЖЕЛ ( $66,6 \pm 14,4 \%_{\text{долж.}}$  vs  $68,3 \pm 17,1 \%_{\text{долж.}}$  соответственно;  $p = 0,60$ ) и  $DL_{CO}$  ( $45,6 \pm 14,6 \%_{\text{долж.}}$  vs  $50,9 \pm 16,9 \%_{\text{долж.}}$  соответственно;  $p = 0,32$ ) [14]. Подобными противоречиями в литературе подчеркиваются гетерогенность ИЛФ и возможное влияние на прогноз целого комплекса факторов.

Согласно полученным результатам, наибольшие различия между пациентами с наличием или отсутствием «сотового легкого» были выявлены среди пациентов с фГП. Пациенты с фГП и паттерном тОИП чаще были мужского пола, у них отмечался больший ИК, они отличались существенно большей частотой прогрессирования по сравнению с лицами с фГП без наличия «сотового легкого» по данным КТВР.

В рамках исследования не подтвердились значимые различия между пациентами с ФИЗЛ-ССД с наличием паттерна ОИП и при его отсутствии, что может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов с ОИП в данной группе. В то же время при проведении регрессионного анализа в группе пациентов с фГП и ФИЗЛ-ССД обнаружено, что при наличии «сотового легкого» в 2 раза увеличивается вероятность прогрессирования ЛФ.

По данным крупного исследования *A. Adegunsoye et al.* ( $n = 1\,330$ ) также показано, что наличие «сотового легкого» является независимым предиктором повышенной смертности при различных ИЗЛ (ОШ – 1,62; 95%-ный ДИ – 1,29–2,02;  $p < 0,001$ ) [17]. *J.M. Gu et al.* ( $n = 1\,469$ ) установлено, что среди пациентов с прогрессирующим ЛФ различной этиологии распространенность «сотового легкого» составила 26,4 % и оно чаще встречалось среди невыживших пациентов (39,3 % vs 16,5 %;  $p < 0,001$ ) [30]. Согласно данным исследования *D.C. Marinescu et al.* ( $n = 1\,593$ ), независи-

мыми предикторами летального исхода при ИЗЛ было наличие «сотового легкого» (ОШ – 1,16; 95%-ный ДИ – 1,00–1,24;  $p = 0,05$ ), тракционных бронхоэктазов (ОШ – 1,18; 95%-ный ДИ – 1,10–1,27;  $p < 0,001$ ), а также увеличение диаметра легочной артерии (ОШ – 1,03; 95%-ный ДИ – 1,01–1,04;  $p = 0,003$ ) [31].

Ряд исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ЛФ и паттерном ОИП по данным КТВР являются сопоставимыми по течению и прогнозу с больными ИЛФ [6, 32, 33]. *T.N. Adams et al.* показано, что выживаемость пациентов с фГП и «сотовым легким» сходна с таковой при ИЛФ ( $Me = 69,2$  мес. vs  $77,3$  мес.;  $p = 0,68$ ) [34].

*S. Petrarulo et al.* выявлено, что гистологически подтвержденный паттерн ОИП у пациентов с ГП был независимым предиктором неблагоприятного прогноза (22 % vs 8 %; ОШ – 2,8; 95%-ный ДИ – 1,3–5,8;  $p = 0,004$ ) [35]. В свою очередь, *M. De Santis et al.* отмечено, что наличие «сотового легкого» служит независимым предиктором летальности среди пациентов с ИЗЛ-ССД (ОШ – 1,23; 95%-ный ДИ – 1,10–1,44;  $p < 0,001$ ) [19]. *A. Roeser et al.* наблюдалось прогрессирование примерно у 50 % пациентов с ФИЗЛ-ССД и паттерном ОИП [18].

Важными особенностями пациентов с ФИЗЛ-ССД с паттерном ОИП являлись существенно более длительный стаж заболевания и более высокий уровень ФЖЕЛ по сравнению с ИЛФ. При этом по данным современных исследований показано, что прогрессирование ЛФ при ИЗЛ-ССД может происходить независимо от длительности заболевания. Так, *A.M. Hoffmann-Vold et al.* не выявлено различий в скорости прогрессирования ИЗЛ-ССД между группами пациентов с разной продолжительностью болезни, включая тех, у кого заболевание длилось  $> 15$  лет [36]. В исследовании *M.T. Durheim et al.* функциональные показатели при ИЛФ также были достоверно ниже, чем при ИЗЛ-ССД: средняя ФЖЕЛ составляла 73 %<sub>долж.</sub> vs 87 %<sub>долж.</sub>, а  $DL_{CO}$  – 45 %<sub>долж.</sub> vs 57 %<sub>долж.</sub> при ИЗЛ-ССД ( $p < 0,0001$ ) [37]. Однако важно подчеркнуть, что несмотря на большую продолжительность болезни и более высокий уровень ФЖЕЛ, пациенты с ОИП при ФИЗЛ-ССД достоверно не отличались от больных ИЛФ по частоте прогрессирования и летального исхода.

## Заключение

В ходе настоящего исследования установлена высокая распространенность паттерна ОИП при фГП и ФИЗЛ-ССД, что подчеркивает актуальность проблемы дифференциальной диагностики различных фибротических ИЗЛ с ИЛФ. Наличие «сотового легкого» у пациентов с ЛФ зависит от целого ряда факторов, среди которых наибольшее значение имеет мужской пол и стадия заболевания по шкале GAP. Однако если в случае ИЛФ при наличии «сотового легкого» существенно не менялись клиническая картина и течение заболевания, то при фГП и ИЗЛ-ССД паттерн ОИП являлся независимым предиктором прогрессирования ЛФ. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного мониторинга и своевременного

назначения антифибротической терапии у пациентов с ЛФ и паттерном ОИП по КТВР.

## Список сокращений

вОИП – вероятный рентгенологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
 ИК – индекс курения  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
 ЛФ – легочный фиброз  
 ОГК – органы грудной клетки  
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ОШ – отношение шансов  
 ПЖ – правый желудочек  
 ПП – правое предсердие  
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
 тОИП – типичный паттерн обычной интерстициальной пневмонии  
 фГП – фибротический тип гиперчувствительного пневмонита  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ФИЗЛ-ССД – фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией  
 ACR (*American College of Rheumatology*) – Американская коллегия ревматологии  
 ALAT (*Latin American Thoracic Society*) – Латиноамериканское торакальное общество  
 ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество  
 AUC (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой  
 DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода  
 ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество  
 EULAR (*European League Against Rheumatism*) – Европейский альянс ассоциаций ревматических болезней  
 GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза  
 IQR (*interquartile range*) – интерквартильный размах  
 JRS (*Japanese Respiratory Society*) – Японское респираторное общество  
 Me (*median*) – медиана  
 mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета  
 ROC-кривая (*Receiver Operating Characteristic*) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов  
 Se (*sensitivity*) – чувствительность  
 Sp (*specificity*) – специфичность

## Литература

- Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciocchi S. et al. Update of the International multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 4; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология.* 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
- 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.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
- Seixas E., Ferreira M., Serra P. et al. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2022; 28 (4): e250. DOI: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.250.
- Hamblin M., Prosch H., Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210169. DOI: 10.1183/16000617.0169-2021.
- Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 467. DOI: 10.3390/life13020467.
- Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023; 401 (10373): 304–318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
- Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1897–1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
- Amorim F.G., Dos Santos E.R., Yuji Verrastro C.G., Kayser C. Quantitative chest computed tomography predicts mortality in systemic sclerosis: a longitudinal study. *PLoS One.* 2024; 19 (9): e0310892. DOI: 10.1371/journal.pone.0310892.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.
- van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098.
- Salisbury M.L., Tolle L.B., Xia M. et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir. Med.* 2017; 131: 229–235. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.025.
- Wang Y., Guo Z., Ma R. et al. Prognostic predictive characteristics in patients with fibrosing interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 924754. DOI: 10.3389/fphar.2022.924754.
- Chen T., Yin C.S., Wang P. et al. Differences between patients with probable UIP and definite UIP on HRCT in idiopathic pulmonary fibrosis: a real-world cohort study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (23): 7170. DOI: 10.3390/jcm13237170.
- Adegunsoye A., Oldham J.M., Bellam S.K. et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (5): 580–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC.
- Roeser A., Brillet P.Y., Tran Ba S. et al. The importance of considering progression speed in systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases: application of 2022 and 2024 clinical practice guidelines for progressive pulmonary fibrosis, a retrospective cohort study. *Respir. Res.* 2025; 26 (1): 305. DOI: 10.1186/s12931-025-03375-7.
- De Santis M., Bosello S.L., Peluso G. et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin. Respir. J.* 2012; 6 (1): 9–17. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x.

20. Gerolymatou N., Koletsos N., Karakosta M. et al. AB0838 pulmonary and cardiovascular manifestations in systemic sclerosis: results from a SSC patients cohort at a tertiary centre of nw greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 1632. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5554.
21. Cai M., Zhu M., Ban C. et al. Clinical features and outcomes of 210 patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin. Med. J.* 2014; 127 (10): 1868–1873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132528.
22. Myall K.J., Kavanagh J.E., Birring S.S. Idiopathic pulmonary fibrosis-associated cough: mechanisms and management. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 100–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.008.
23. Froese A.R., Shimbori C., Bellay P.S. et al. Stretch induced activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 in pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (1): 84–96. DOI: 10.1164/rccm.201508-1638OC.
24. Theodore A.C., Tseng C.H., Li N. et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2012; 142 (3): 614–621. DOI: 10.1378/chest.11-0801.
25. Tashkin D.P., Volkman E.R., Tseng C.H. et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of scleroderma lung study II. *Chest.* 2017; 151 (4): 813–820. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.052.
26. Liao Y.W., Liu M.C., Wu Y.C. et al. Factors influencing long-term outcomes in fibrotic interstitial lung disease (F-ILD) diagnosed through multidisciplinary discussion (MDD): a prospective cohort study. *Eur. J. Med. Res.* 2024; 29 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-024-01673-2.
27. Mura M., Rellini C., Taha N. et al. Radiographic progression and survival of the different HRCT patterns of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022021. DOI: 10.36141/svdlid.v39i2.12534.
28. Kwon B.S., Choe J., Do K.H. et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 295. DOI: 10.1186/s12931-020-01562-2.
29. Gayá García-Manso I., Arenas Jiménez J., Hernández Blasco L. et al. Radiological usual interstitial pneumonia pattern is associated with two-year mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Heliyon.* 2024; 10 (5): e26623. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26623.
30. Gu J.M., Xiao S.Y., Chen B.T. et al. A clinical predictive model for the long-term survival of progressive fibrosis interstitial lung disease patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2025; 19: 17534666251379586. DOI: 10.1177/17534666251379586.
31. Marinescu D.C., Hague C.J., Muller N.L. et al. CT honeycombing and traction bronchiectasis extent independently predict survival across fibrotic interstitial lung disease subtypes. *Radiology.* 2025; 314 (2): e241001. DOI: 10.1148/radiol.241001.
32. Salisbury M.L., Gu T., Murray S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest.* 2019; 155 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
33. Resende A.C., Cordero S., Mancuzo E.V. et al. Progression in fibrotic interstitial lung diseases: prevalence and indicators in the initial evaluation in a Brazilian multicentric cohort. *Cureus.* 2025; 17 (3): e80290. DOI: 10.7759/cureus.80290.
34. Adams T.N., Batra K., Kypreos M., Glazer C.S. Impact of radiographic honeycombing on transplant free survival and efficacy of immunosuppression in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 224. DOI: 10.1186/s12890-023-02523-3.
35. Petrarulo S., Ravaglia C., Kronborg White S. et al. The clinical meaning of the UIP pattern in fibrotic hypersensitivity pneumonitis on cryobiopsy: a multicentre retrospective study. *Pulmonology.* 2025; 31 (1): 242550. DOI: 10.1080/25310429.2024.2425503.
36. Hoffmann-Vold A.M., Allanore Y., Alves M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
37. Durheim M.T., Hoffmann-Vold A.M., Eagan T.M. et al. ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000598. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000598.

Поступила: 01.02.26  
Принята к печати: 27.02.26

## References

1. Ryerson C.J., Adegunsoye A., Piciocchi S. et al. Update of the International multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur. Respir. J.* 2025; 4; 66 (6): 2500158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2025.
2. Avdeev S.N., Chikina S.Y., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing interstitial lung diseases with progressive fibrotic phenotype: Resolution of the Interdisciplinary Council of Experts]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
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. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis: federal clinical guidelines on diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
5. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
6. Seixas E., Ferreira M., Serra P. et al. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2022; 28 (4): e250. DOI: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.250.
7. Hamblin M., Prosch H., Vařáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210169. DOI: 10.1183/16000617.0169-2021.
8. Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 467. DOI: 10.3390/life13020467.
9. Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023; 401 (10373): 304–318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
10. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1897–1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
11. Amorim F.G., Dos Santos E.R., Yuji Verrastro C.G., Kayser C. Quantitative chest computed tomography predicts mortality in systemic sclerosis: a longitudinal study. *PLoS One.* 2024; 19 (9): e0310892. DOI: 10.1371/journal.pone.0310892.
12. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vizev' A.A. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41 (in Russian).
13. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098.
14. Salisbury M.L., Tolle L.B., Xia M. et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir. Med.* 2017; 131: 229–235. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.025.
15. Wang Y., Guo Z., Ma R. et al. Prognostic predictive characteristics in patients with fibrosing interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 924754. DOI: 10.3389/fphar.2022.924754.
16. Chen T., Yin C.S., Wang P. et al. Differences between patients with probable UIP and definite UIP on HRCT in idiopathic pulmonary fibrosis: a real-world cohort study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (23): 7170. DOI: 10.3390/jcm13237170.
17. Adegunsoye A., Oldham J.M., Bellam S.K. et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (5): 580–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC.
18. Roeser A., Brillet P.Y., Tran Ba S. et al. The importance of considering progression speed in systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases: application of 2022 and 2024 clinical practice guidelines for

- progressive pulmonary fibrosis, a retrospective cohort study. *Respir. Res.* 2025; 26 (1): 305. DOI: 10.1186/s12931-025-03375-7.
19. De Santis M., Bosello S.L., Peluso G. et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin. Respir. J.* 2012; 6 (1): 9–17. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x.
  20. Gerolymatou N., Koletos N., Karakosta M. et al. AB0838 pulmonary and cardiovascular manifestations in systemic sclerosis: results from a SSC patients cohort at a tertiary centre of nw greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 1632. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5554.
  21. Cai M., Zhu M., Ban C. et al. Clinical features and outcomes of 210 patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin. Med. J.* 2014; 127 (10): 1868–1873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132528.
  22. Myall K.J., Kavanagh J.E., Birring S.S. Idiopathic pulmonary fibrosis-associated cough: mechanisms and management. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 100–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.008.
  23. Froese A.R., Shimbori C., Bellay P.S. et al. Stretch induced activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 in pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (1): 84–96. DOI: 10.1164/rccm.201508-1638OC.
  24. Theodore A.C., Tseng C.H., Li N. et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2012; 142 (3): 614–621. DOI: 10.1378/chest.11-0801.
  25. Tashkin D.P., Volkman E.R., Tseng C.H. et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of scleroderma lung study II. *Chest.* 2017; 151 (4): 813–820. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.052.
  26. Liao Y.W., Liu M.C., Wu Y.C. et al. Factors influencing long-term outcomes in fibrotic interstitial lung disease (F-ILD) diagnosed through multidisciplinary discussion (MDD): a prospective cohort study. *Eur. J. Med. Res.* 2024; 29 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-024-01673-2.
  27. Mura M., Rellini C., Taha N. et al. Radiographic progression and survival of the different HRCT patterns of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022021. DOI: 10.36141/svdlid.v39i2.12534.
  28. Kwon B.S., Choe J., Do K.H. et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 295. DOI: 10.1186/s12931-020-01562-2.
  29. Gayá García-Manso I., Arenas Jiménez J., Hernández Blasco L. et al. Radiological usual interstitial pneumonia pattern is associated with two-year mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Heliyon.* 2024; 10 (5): e26623. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26623.
  30. Gu J.M., Xiao S.Y., Chen B.T. et al. A clinical predictive model for the long-term survival of progressive fibrosis interstitial lung disease patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2025; 19: 17534666251379586. DOI: 10.1177/17534666251379586.
  31. Marinescu D.C., Hague C.J., Muller N.L. et al. CT honeycombing and traction bronchiectasis extent independently predict survival across fibrotic interstitial lung disease subtypes. *Radiology.* 2025; 314 (2): e241001. DOI: 10.1148/radiol.241001.
  32. Salisbury M.L., Gu T., Murray S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest.* 2019; 155 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
  33. Resende A.C., Cordero S., Mancuzo E.V. et al. Progression in fibrotic interstitial lung diseases: prevalence and indicators in the initial evaluation in a Brazilian multicentric cohort. *Cureus.* 2025; 17 (3): e80290. DOI: 10.7759/cureus.80290.
  34. Adams T.N., Batra K., Kyreos M., Glazer C.S. Impact of radiographic honeycombing on transplant free survival and efficacy of immunosuppression in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 224. DOI: 10.1186/s12890-023-02523-3.
  35. Petrarulo S., Ravaglia C., Kronborg White S. et al. The clinical meaning of the UIP pattern in fibrotic hypersensitivity pneumonitis on cryobiopsy: a multicentre retrospective study. *Pulmonology.* 2025; 31 (1): 242550. DOI: 10.1080/25310429.2024.2425503.
  36. Hoffmann-Vold A.M., Allanore Y., Alves M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
  37. Durheim M.T., Hoffmann-Vold A.M., Eagan T.M. et al. ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000598. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000598.

Received: February 01, 2026

Accepted for publication: February 27, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Трушенко Наталья Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-код: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Natalya V. Trushenko**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Левина Юлия Алексеевна** — 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.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-код: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Iuliia A. Levina**, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-code: 9169-1653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Волков Александр Витальевич** — к. м. н., заведующий лабораторией инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10; e-mail: sandyvlk@yahoo.com (SPIN-код: 2623-6098; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>)

**Alexander V. Volkov**, Candidate of Medicine, Head of the Instrumental Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”; tel.: (495) 109-29-10; e-mail: sandyvlk@yahoo.com (SPIN-code: 2623-6098; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>)

**Юдкина Наталья Николаевна** — к. м. н., научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10; e-mail: natudkina@mail.ru (SPIN-код: 3410-3686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>)

**Natalia N. Yudkina**, Candidate of Medicine, Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”; tel.: (495) 109-29-10; e-mail: natudkina@mail.ru (SPIN-code: 3410-3686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>)

**Першина Екатерина Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заместитель главного врача по перспективному развитию, руководитель центра лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (SPIN-код: 7311-9276; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

**Ekaterina S. Pershina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, 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); Deputy Chief Physician for Strategic Development, Head of Radiation Diagnostics Center, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow, City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Department of Healthcare; tel.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (SPIN-code: 7311-9276; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

**Неклюдова Галина Васильевна** — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии 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 лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova\_gala@mail.ru (SPIN-код: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Galina V. Neklyudova**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, 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, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova\_gala@mail.ru (SPIN-code: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Лавгинова Баина Баатровна** — 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.: (495) 708-35-76; e-mail: bapus15@yandex.ru (SPIN-код: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

**Baina B. Lavginova**, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (SPIN-code: 6287-0194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>)

**Суворова Ольга Александровна** — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Феде-

рального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (SPIN-код: 9983-4903; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

**Olga A. Suvorova**, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (SPIN-code: 9983-4903; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

**Надточий Никита Борисович** — ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 232-01-49; e-mail: nnb77@bk.ru (SPIN code: 5680-2092; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>)

**Nikita B. Nadtochiy**, Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 232-01-49; e-mail: nnb77@bk.ru (SPIN-code: 5680-2092; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-120X>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

## Участие авторов

**Трушенко Н.В.** — идея, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

**Левина Ю.А.** — разработка концепции и дизайна исследования, ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста

**Волков А.В.** — разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование, сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

**Юдкина Н.Н.** — сбор и обработка материала, редактирование текста

**Першина Е.С.** — научное консультирование, сбор и обработка материала, редактирование текста

**Неклюдова Г.В.** — анализ и интерпретация данных, редактирование текста

**Лавгинова Б.Б.** — сбор материала, написание и редактирование текста

**Суворова О.А.** — сбор материала, написание и редактирование текста

**Надточий Н.Б.** — сбор и обработка материала, редактирование текста

**Авдеев С.Н.** — разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

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

## Authors Contribution

**Trushenko N.V.** — idea of the paper, conceptualization, data analysis and interpretation, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript

**Levina Yu.A.** — conceptualization, database management, data analysis and interpretation, text writing and editing

**Volkov A.V.** — conceptualization, scientific consulting, collection and processing of the material, text editing, approval of the final version of the manuscript

**Yudkina N.N.** — collection and processing of the material, text editing

**Pershina E.S.** — scientific consulting, collection and processing of the material, text editing

**Neklyudova G.V.** — data analysis and interpretation, text editing

**Lavginova B.B.** — collection of the material, text writing and editing

**Suvorova O.A.** — collection of the material, text writing and editing

**Nadtochiy N.B.** — collection and processing of the material, text editing

**Avdeev S.N.** — conceptualization, scientific consulting, text editing, approval of the final version 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.

# Профиль экспрессии матричных РНК как потенциальный биомаркер идиопатического и прогрессирующего легочного фиброза: пилотное исследование

Е.Е.Архангельская<sup>1</sup>✉, С.В.Лямина<sup>2</sup>, Т.Е.Пылаев<sup>1</sup>, С.С.Веретенников<sup>1</sup>, Т.Г.Шаповалова<sup>1</sup>, И.В.Козлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

## Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя идиопатический (ИЛФ) и прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ), приводящие в течение 3–5 лет к тяжелой дыхательной недостаточности. **Целью** исследования являлось изучение профиля экспрессии мРНК в мононуклеарах крови как биомаркера ПЛФ и ИЛФ. **Материалы и методы.** В 7-летнее проспективное одноцентровое исследование были включены пациенты ( $n = 110$ ) с ИЛФ ( $n = 16$ ), ПЛФ ( $n = 35$ ) и непрогрессирующим течением ИЗЛ ( $n = 59$ ). В пилотный анализ экспрессии мРНК вошли пациенты ( $n = 24$ ) с прогрессирующим течением ПЛФ ( $n = 16$ ) и ИЛФ ( $n = 8$ ) и контрольная группа ( $n = 20$ ). Учитывая роль провоспалительных цитокинов (IL-1A, IL-6, IL-8), регуляторных факторов интерферона (IRF5, IRF7), белков KIF2C, SIPA, TYMS, HJURP, CDKN1A, UBE2C, BIRC5 и легочных сурфактантов (SpA, SpB) в регуляции иммунитета, проанализирован уровень экспрессии 14 мРНК в мононуклеарах крови у больных ПЛФ. **Результаты.** Выявлены сходные патологические паттерны экспрессии мРНК 9 генов (*IL6, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB*) у пациентов с ПЛФ и ИЛФ по сравнению с контролем. Экспрессия 5 генов (*KIF2C, SIPA, CDKN1A, IL6, IL8*) была достоверно снижена. По результатам ROC-анализа показано, что экспрессия мРНК *IL6* в мононуклеарах периферической крови ( $AUC = 0,700$ ) может служить информативным неинвазивным биомаркером неблагоприятного течения ИЗЛ, включая ИЛФ и ПЛФ. **Заключение.** У пациентов с прогрессирующим ИЗЛ выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК *KIF2C, CDKN1A, SIPA, IL6* и *IL8*. Уровень мРНК *IL6* обладает приемлемой прогностической значимостью ( $AUC = 0,700$ ) и может использоваться как неинвазивный биомаркер прогрессирующих фиброзирующих заболеваний легких.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий легочный фиброз, генетические маркеры, прогностическая значимость.

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

**Финансирование.** Исследования выполнены при частичной поддержке государственного задания Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный номер 124020300001-9).

**Этическая экспертиза.** Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведенное исследование было одобрено локальным Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 06.02.24).

© Архангельская Е.Е. и соавт., 2026

Для цитирования: Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Пылаев Т.Е., Веретенников С.С., Шаповалова Т.Г., Козлова И.В. Профиль экспрессии матричных РНК как потенциальный биомаркер идиопатического и прогрессирующего легочного фиброза: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 435–442. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-435-442

## mRNA expression profile as a potential biomarker for idiopathic and progressive pulmonary fibrosis: a pilot study

Elena E. Arkhangelskaya<sup>1</sup>✉, Svetlana V. Lyamina<sup>2</sup>, Timur E. Pylaev<sup>1</sup>, Sergey S. Veretennikov<sup>1</sup>, Tatyana G. Shapovalova<sup>1</sup>, Irina V. Kozlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol’shaya Kazach’ya 112, Saratov, 410012, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

## Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) include idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF), both of which lead to severe respiratory failure within 3 – 5 years. **The aim** of the study was to investigate the mRNA expression profile in blood mononuclear cells as a biomarker of IPF and PPF. **Methods.** The 7-year prospective single-center study included patients ( $n = 110$ ) with IPF ( $n = 16$ ), PLF ( $n = 35$ ), and non-progressive ILD ( $n = 59$ ). The pilot analysis of mRNA expression included patients ( $n = 24$ ) with progressive PLF ( $n = 16$ ) and IPF ( $n = 8$ ) and a control group ( $n = 20$ ). Since proinflammatory cytokines (IL-1A, IL-6, IL-8), interferon regulatory factors (IRF5, IRF7), KIF2C, CIITA, TYMS, HJURP, CDKN1A, UBE2C, BIRC5 proteins and pulmonary surfactants (SpA, SpB) are involved in immunity regulation, the expression level of 14 mRNA in blood mononuclear cells of patients with progressive pulmonary fibrosis was analyzed. **Results.** Similar pathological patterns of mRNA expression of 9 genes (*IL6, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB*) were revealed in patients with PLF and IPF compared to the controls. Expression of 5 genes (*KIF2C, CIITA, CDKN1A, IL6, IL8*) was significantly reduced. ROC analysis demonstrated that IL6 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (AUC = 0.700) can serve as an informative noninvasive biomarker for the adverse course of ILD, including IPF and PPF. **Conclusion.** A statistically significant decrease in *KIF2C, CDKN1A, CIITA, IL6*, and *IL8* mRNA expression was detected in patients with progressive ILD. *IL6* mRNA levels have acceptable prognostic significance (AUC = 0.700) and can be used as a noninvasive biomarker for progressive fibrosing lung diseases.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, genetic markers, prognostic significance.

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

**Funding.** The research was supported in part by a state assignment from the Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky under the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (registration number 124020300001-9).

**Ethical review.** The research was conducted in accordance with the ethical principles of medical research involving human subjects, as set forth in the World Medical Association's Declaration of Helsinki, and with the ethical norms and rules stipulated by Bulletin No.3 of 2002 of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation "On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Human Subjects". The study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation (Protocol No.2 of February 6, 2024).

© Arkhangelskaya E.E. et al., 2026

For citation: Arkhangelskaya E.E., Lyamina S.V., Pylaev T.E., Veretennikov S.S., Shapovalova T.G., Kozlova I.V. mRNA expression profile as a potential biomarker for idiopathic and progressive pulmonary fibrosis: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 435–442 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-435-442

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония неизвестной этиологии, чаще всего встречающаяся в пожилом возрасте, при этом средняя продолжительность жизни колеблется от 3 до 5 лет после постановки диагноза, в особенности в отсутствие антифиброзной терапии. Прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) представляет собой тяжелое состояние у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) (за исключением ИЛФ), характеризующее очевидными рентгенологическими признаками прогрессирования, включая увеличение протяженности или тяжести тракционных бронхоэктазов или бронхиолоэктазов, появление новых участков «матового стекла», ретикулярной перестройки, появление или увеличение площади «сотового легкого», уменьшение объема долей легкого; дополнительными клиническими критериями (усиление одышки, кашля, ухудшение качества жизни) или снижением легочной функции (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких > 5 %<sub>долж.</sub> или диффузионной способности легких по монооксиду углерода > 10 %<sub>долж.</sub> в течение ≥ 1 года [1–4].

В патогенезе ИЛФ и ПЛФ активно изучается роль генетической предрасположенности [5, 6]. На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ и ПЛФ были обнаружены и идентифицированы мутации в следующих генах:

- ген муцина 5В (*MUC5B*);
- связанных с функцией врожденного иммунитета (*TOLLIP, TLR3, IL1RN, IL8, TGFB1*);
- связанных с барьерной функцией эпителия (*DSP, DPP9*);
- поддерживающих целостность теломер (*TERT, TERC, OBFC1, TINF2, DKC1, RTEL1, PARN*);

- ответственных за выработку легочного сурфактанта (*SFTPC, SFTPA2, ABCA3*) и регуляцию клеточного цикла (*KIF15, MAD1L1, CDKN1A*) [7–9].

Активную роль в патогенезе ИЛФ / ПЛФ играют такие провоспалительные цитокины, как IL-1A, IL-6 и IL-8, которые вырабатываются как поврежденными эпителиальными клетками, так и активированными альвеолярными макрофагами, что приводит неизбежно к процессам циклического повреждения эпителия дыхательных путей с последующим развитием и прогрессированием легочного фиброза [10]. Однако недостаточно изученными при ПЛФ / ИЛФ остаются вопросы регуляции клеточного и тканевого иммунитета, цикла деления клетки и ее апоптоза.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости уровня экспрессии 14 впервые изучаемых мРНК в качестве неинвазивного биомаркера 2 неблагоприятных вариантов течения ИЗЛ, таких как ИЛФ и ПЛФ, что, возможно, позволит в будущем разработать новые подходы к таргетной генно-инженерной терапии данных заболеваний легких.

## Материалы и методы

В пилотном продольном проспективном нерандомизированном 7-летнем исследовании приняли участие 110 пациентов: с ИЛФ ( $n = 16$ ), ПЛФ ( $n = 35$ ) и неуточненного ИЗЛ ( $n = 59$ ) (в т. ч. COVID-ассоциированного, без значимого прогрессирования по данным компьютерной томографии (КТ) в течение 12 мес.). Анализ профиля экспрессии матричных РНК (мРНК) проводился только у больных с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным поражением легких: ПЛФ ( $n = 16$ ), ИЛФ ( $n = 8$ ) и лиц группы контроля

( $n = 20$ ). Диагноз ИЛФ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями *American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Association Latinoamericana de Thorax* [3].

**Критерии включения:**

- пациенты мужского и женского пола;
- возраст – 40–75 лет;
- подтвержденный интерстициальный процесс в легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки, персистирующий  $\geq 12$  мес.;
- нетяжелые формы артериальной гипертензии (1–2-я стадия) и ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия напряжения I–II функционального класса);
- хроническая сердечная недостаточность 1–2-й степени.

**Критерии не включения:**

- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- вирус иммунодефицита человека;
- гепатиты В и С;
- сепсис;
- инфекционный эндокардит;
- туберкулез;
- лимфопролиферативные, аутоиммунные и другие злокачественные новообразования;
- тяжелое течение артериальной гипертензии и ИБС и / или инфаркт миокарда;
- беременность;
- тяжелое и крайне тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие в любых других незавершившихся клинических исследованиях;
- несоблюдение рекомендаций врача.

Группу контроля составили пациенты ( $n = 20$ ), сопоставимые с группой ИЛФ / ПЛФ по возрасту и полу без рентгенологических и КТ-признаков интерстициального поражения легочной ткани.

Статистический анализ был проведен при помощи программного обеспечения *Statistica 10 Software* и *SPSS*. Для представления данных использовались методы параметрической статистики в случае нормально распределенных количественных показателей (среднеарифметическое и стандартное отклонение –  $M \pm SD$ ) и непараметрической статистики в случае распределения, отличного от нормального (медиана ( $Me$ ), интерквартильный размах (IQR)). Для сравнения парных групп в случае нормально распределенных количественных показателей использовался  $t$ -критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, –  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической ценности значимых уровней экспрессии проводился ROC-анализ методом *cut-off* (индекс Юдена, минимальное расстояние до точки – 0,1) и сравнение полученных значений под кривой (AUC, 95%-ный доверительный интервал (ДИ)). Выделение РНК из образцов крови осуществлялось колоночным методом с использованием коммерческого набора *Ru-Plus* (Биолабмикс, Россия). Чистота и концентрация препаратов выделенных РНК (оптическая плотность при длине волны 260 нм ( $OD_{260}$ ) = 1 соответствует

50 мкг / мл нуклеиновых кислот) оценивались методом ультрафиолетовой спектрофотометрии с использованием оптического анализатора *NanoDrop OneC* (Thermo, США) на длинах волн 230 / 260 / 280 нм. Образцы РНК хранились при  $-70^\circ\text{C}$  и использовались в качестве матрицы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) методом обратной транскриптазы (ОТ). Относительный уровень экспрессии изученных генов определялся с помощью двухстадийной ПЦР РВ ОТ путем амплификации фрагментов гена-мишени и гена  $\beta$ -актина, выбранного в качестве референсного гена, на матрицах кДНК. Анализ данных ПЦР и определение уровня гена проводились стандартным методом  $\Delta\Delta Ct$  на сертифицированном программном обеспечении *LightCycler® 96 Software*, версия 1.1.0.1320.

Учитывая потенциальную роль основных провоспалительных цитокинов (IL-1A, IL-6, IL-8), регуляторных факторов интерферона 5-го и 7-го типа (IRF5 и IRF7), кинезинподобного белка (KIF2C), белка класса II главного комплекса гистосовместимости (СИТА), белка тимидилатсинтазы (TYMS), белка, обеспечивающего связывающую активность гистона (HJURP – *Holiday Junction Recognition Protein*), белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (CDKN1A), убиквитин-конъюгирующего фермента E2C (UBE2C), белка-ингибитора апоптоза сурвивина BIRC5, а также белков легочного сурфактанта А и В в регуляции локального клеточного и тканевого иммунитета, проанализирован уровень экспрессии выбранных мРНК в мононуклеарах крови у больных ПЛФ и ИЛФ ( $n = 24$ ) в сравнении с контрольной группой ( $n = 20$ ).

## Результаты

Результаты исследования относительного уровня экспрессии 14 генов *TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, KIF2C, CDKN1A, IRF5, IRF7, СИТА, IL1A, IL6, CXCL8, SFTPA1, SFTPB* у больных с ПЛФ и ИЛФ в сравнении с контрольной группой представлены на рис. 1.

Установлены сходные патологические паттерны экспрессии 9 из 14 мРНК генов – *IL1A, IRF5, IRF7, TYMS, HJURP, UBE2C, BIRC5, SpA, SpB* (см. рис. 1) – у пациентов с ПЛФ и ИЛФ ( $n = 24$ ) в сравнении с контрольной группой ( $n = 20$ ). В ходе проведенного анализа поправка Бонферрони не применялась в связи с эксплораторным характером пилотного исследования, направленного на генерацию гипотез о потенциальных биомаркерах ПЛФ. Учитывая малый размер выборки ( $n = 44$ ) и априорный выбор генов-кандидатов на основе их известной патофизиологической роли в регуляции воспаления, клеточного цикла и иммунного ответа, приоритет был отдан чувствительности обнаружения потенциальных биомаркеров для последующей независимой валидации в крупных когортах над строгим контролем семейной ошибки первого рода.

В отношении уровня экспрессии 5 генов из 14 (*СИТА, KIF2C, CDKN1A, IL6, IL8*) было продемонстрировано значимое снижение уровня экспрессии

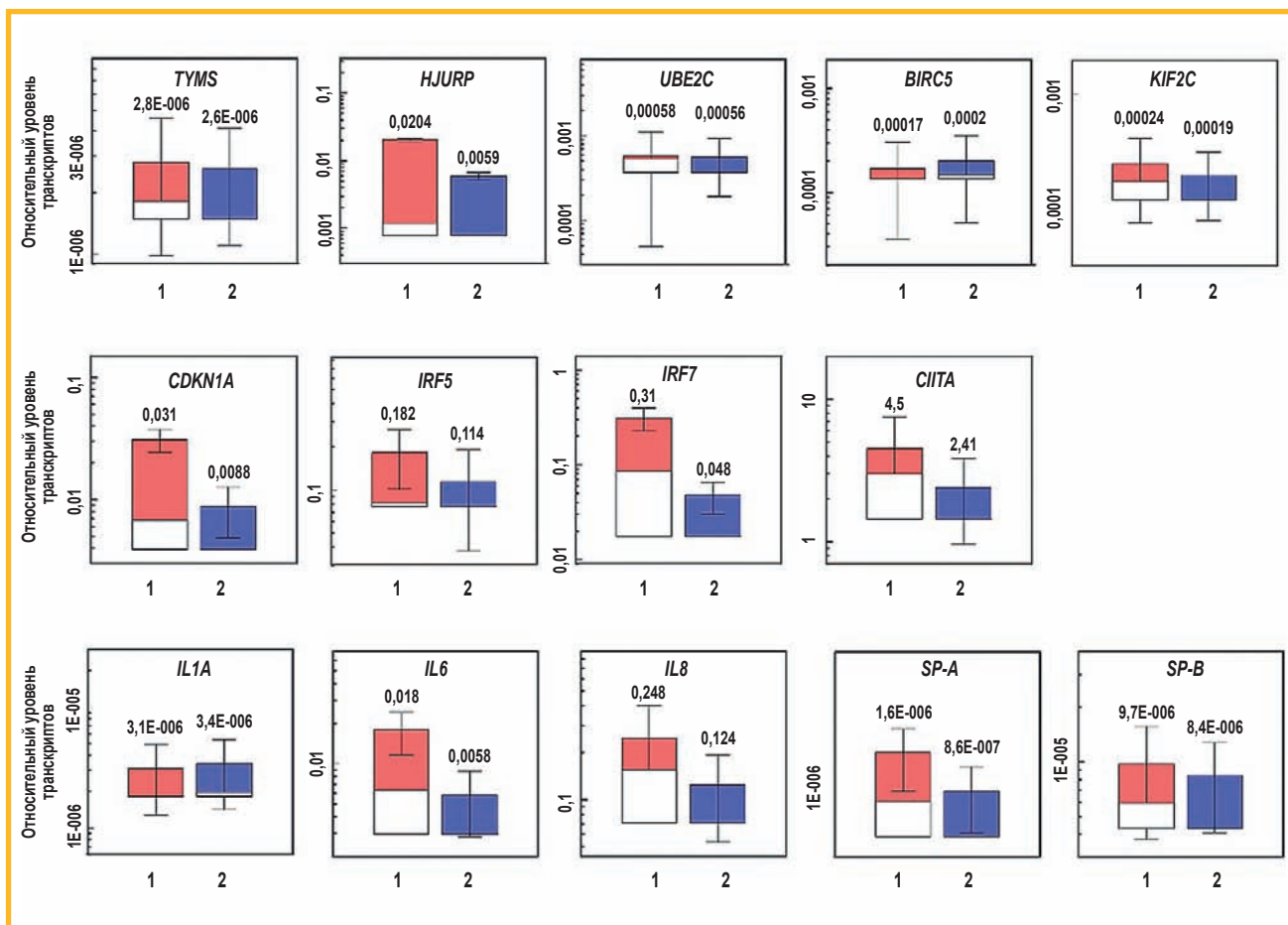


Рис. 1. Показатели экспрессии мРНК исследованных генов у больных прогрессирующим / идиопатическим легочным фиброзом в сравнении с контрольной группой

Примечание: показатели экспрессии исследованных генов в контрольной группе (красные столбцы, 1) и у больных идиопатическим / прогрессирующим легочным фиброзом (синие столбцы, 2); данные медиан относительной экспрессии (2(-ΔΔCt)) в обеих группах представлены в виде столбиков с заливкой и цифрами над ними, шкалы погрешностей отображают верхний перцентиль (25%), столбики без заливки отображают нижний перцентиль (75%).

Figure 1. mRNA expression for the studied genes in patients with progressive/idiopathic pulmonary fibrosis compared to the control group  
Note: Expression of the studied genes in the control group (red bars, 1) and in patients with idiopathic/progressive pulmonary fibrosis (blue bars, 2). Median relative expression (2(-ΔΔCt)) in both groups is presented as filled bars with numbers above them. Error bars represent the upper percentile (25%), and unfilled bars represent the lower percentile (75%).

в группе пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля (см. рис. 1). Для мРНК со значимыми различиями уровнями экспрессии в группе больных ИЛФ / ПЛФ был проведен ROC-анализ и построены ROC-кривые (рис. 2).

При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *CIITA* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,533 (95%-ный ДИ – 0,25–0,810;  $p = 0,05$ ), оптимальная точка отсечения групп по уровню *CIITA* составила 0,258 (чувствительность – 94%, специфичность – 100%). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *KIF2C* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,389 (95%-ный ДИ – 0,17–0,637;  $p = 0,05$ ), оптимальная точка отсечения групп по уровню *KIF2C* составила 0,444 (чувствительность – 11%, специфичность – 20%). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *CDKN1A* в мононуклеарах крови площадь

под ROC-кривой AUC составила 0,478 (95%-ный ДИ – 0,184–0,771;  $p = 0,05$ ), оптимальная точка отсечения групп по уровню *CDKN1A* составила 0,8598 (чувствительность – 50%, специфичность – 80%). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *IL6* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,700 (95%-ный ДИ – 0,444–0,956;  $p = 0,05$ ), оптимальная точка отсечения групп по уровню *IL6* составила 0,533 (чувствительность – 83%, специфичность – 100%). При разделении группы ИЛФ / ПЛФ с контролем по уровню экспрессии мРНК *IL8* в мононуклеарах крови площадь под ROC-кривой AUC составила 0,600 (95%-ный ДИ – 0,359–0,841;  $p = 0,05$ ), оптимальная точка отсечения групп по уровню *IL8* составила 0,533 (чувствительность – 83%, специфичность – 100%).

Таким образом, установлена приемлемая (средняя) прогностическая значимость уровня экспрессии лишь одной мРНК – *IL6* (AUC = 0,700) и неприемлемая прогностическая значимость уровня экспрессии

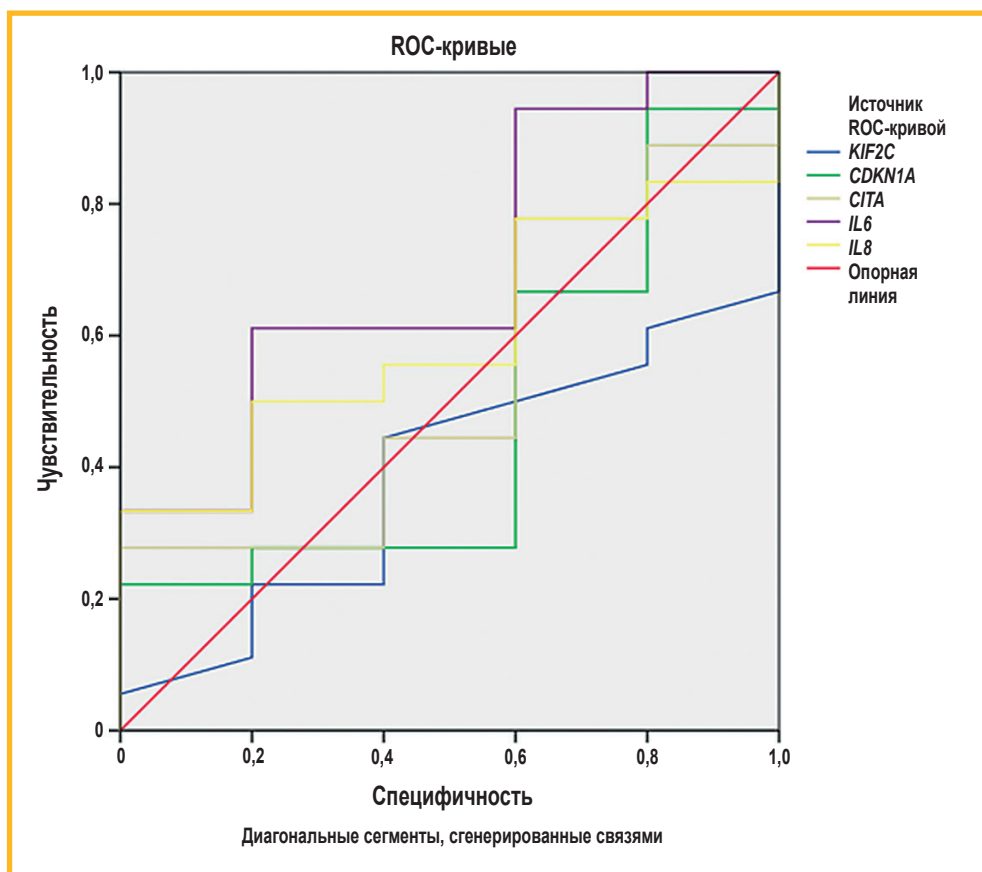


Рис. 2. Результаты ROC-анализа: сравнение мРНК со значимыми различными уровнями экспрессии в группе пациентов с прогрессирующим / идиопатическим легочным фиброзом и группы контроля (собственные данные)  
Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов.

Figure 2. ROC analysis results: comparison of mRNA with significantly different expression levels in the group of patients with progressive/idiopathic pulmonary fibrosis and the control group (own data)  
Note: ROC analysis (Receiver Operating Characteristic) is a statistical method for evaluating the accuracy of diagnostic tests.

остальных мРНК, что позволяет рассматривать *IL6* как возможный ген-предиктор неблагоприятного течения ИЗЛ.

## Обсуждение

Таким образом, выявлено значимое снижение экспрессии *CITA* в группе пациентов ИЛФ / ПЛФ по сравнению со здоровыми лицами. *CITA* представляет собой высокорегулируемый транскрипционный белок, который контролирует работу всех этапов экспрессии главного комплекса гистосовместимости HLA, и снижение экспрессии последнего может означать выраженное снижение адаптивного клеточного иммунитета, преимущественно за счет нарушения функции В-клеточного иммунитета, имеющего место, как ранее было показано, при различных аутоиммунных расстройствах [11], а также опухолевых процессах, например В-клеточной лимфоме [12, 13].

В отношении уровня экспрессии *KIF2C*, ранее малоизученного при ПЛФ и ИЛФ, также получено статистически значимое снижение уровня экспрессии данного биомаркера по сравнению с группой контроля. *KIF2C* входит в группу белков кинезинов, играющих важнейшую роль в микротубулярном внутриклеточном транспорте, т. е. в процессе митоза, и давно представляет собой мишень для таргетной противоопухолевой терапии при онкологических заболеваниях [14, 15]. Выявленное значимое снижение экспрессии данного гена у пациентов с ИЛФ / ПЛФ, возможно, обусловлено дисрегуляцией цикла клеточ-

ного деления при ПЛФ и ИЛФ, что требует дальнейшего изучения на большей когорте больных для оценки прогностической значимости белков кинезинов в его патогенезе. *CDKN1A* – это ингибитор циклин-зависимых киназ, цитокин, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла, в особенности в ответ на повреждение ДНК. По данным литературы, дисрегуляция клеточного цикла часто ассоциирована с аутоиммунными расстройствами, такими как системная красная волчанка и / или онкопатология [16], уровень циклин-зависимых киназ, значительно повышен при ИЛФ / ПЛФ, в то время как уровень ингибиторов циклин-зависимых киназ значительно снижен, что способствует неконтролируемому делению фибробластов в легочной ткани с постепенным прогрессированием легочного фиброза [17]. В представленном исследовании уровень экспрессии ингибитора *CDKN1A* был также достоверно снижен у пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля, что косвенно указывает на нарушение процессов ауторегуляции клеточного цикла в сторону т. н. «даун-регуляции» в виде повышения уровня циклин-зависимых киназ и снижения уровня ингибиторов циклин-зависимых киназ соответственно.

Также зафиксирован достоверно более низкий уровень экспрессии таких хорошо изученных провоспалительных цитокинов, как IL-6 и IL-8, у пациентов с ИЛФ / ПЛФ по сравнению с группой контроля, что может указывать на снижение уровня воспаления и повышенное фиброобразование при ИЛФ / ПЛФ. Этой точки зрения придерживаются, в част-

ности, J.E. Michalski u D.A. Schwartz [18]. По данным других авторов, высокий уровень экспрессии IL-6 и IL-8 ассоциирован с т. н. «обострением» ИЛФ, заключающимся в развитии острого диффузного альвеолярного повреждения, приводящего к развитию гистологической картины обычной интерстициальной пневмонии, составляющей основу патогенеза ИЛФ, что неизменно сопровождается уменьшением площади функционирующей легочной ткани и в целом ухудшением жизненного прогноза [19].

Несмотря на хороший эффект антицитокиновой терапии в исследованиях на экспериментальной модели легочного фиброза, при блокировании таких провоспалительных цитокинов, как IL-13 и IL-4, перспективных результатов в замедлении прогрессирования легочного фиброза в клинических испытаниях на людях не показано [19]. Таким образом, изучение роли других провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-8 и т. д.) представляется весьма актуальным. В ходе проведенного ROC-анализа значимо различных уровней экспрессии мРНК выявлена приемлемая (средняя) прогностическая значимость уровня экспрессии только одной мРНК – IL6 (AUC = 0,700) в оценке прогрессирующего течения ИЛФ / ПЛФ, что, возможно, позволит рассматривать его как возможный ген-предиктор неблагоприятного варианта течения ИЗЛ.

## Заключение

В ходе проведенного пилотного исследования выявлено статистически значимое снижение экспрессии 5 мРНК генов (*KIF2C*, *CDKN1A*, *СИТА*, *IL6* и *IL8*) в мононуклеарах периферической крови у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими заболеваниями легких (ИЛФ / ПЛФ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 24$  vs  $n = 20$ ). Установлено снижение экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл (*CDKN1A*, *KIF2C*) и адаптивный иммунный ответ (*СИТА*), что предполагает нарушение клеточного гомеостаза при ИЛФ / ПЛФ, при котором требуется дальнейшее изучение на больших когортах. Выявленное снижение экспрессии генов, контролируемых клеточный цикл и адаптивный иммунитет, согласуется с современными представлениями о патогенезе ИЛФ / ПЛФ, включающими преждевременное клеточное старение и дисфункцию иммунного надзора.

Продемонстрирована приемлемая прогностическая значимость уровня экспрессии мРНК *IL6* в мононуклеарах крови (AUC = 0,700; 95%-ный ДИ – 0,444–0,956), которая может рассматриваться как потенциальный неинвазивный биомаркер прогрессирующего течения ИЗЛ, при котором требуется независимая валидация в проспективных когортных исследованиях.

С учетом эксплораторного характера и ограниченного размера выборки настоящего исследования требуется независимая валидация полученных результатов в крупных проспективных когортах для подтверждения их клинической применимости.

Таким образом, следует выделить дальнейшие направления для исследований:

- валидация идентифицированных биомаркеров в многоцентровых когортах;
- оценка динамики экспрессии мРНК в процессе прогрессирования заболевания и в ответ на антифиброзную терапию;
- разработка интегративной панели молекулярных, клинических и функциональных маркеров для стратификации риска прогрессирования ИЗЛ.

## Литература

1. Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459089.html>
2. Diaz C., Caballeria E., Torres J.S. Comparative analysis of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Fibrosis*. 2025; 3: 10001. DOI: 10.70322/fibrosis.2025.10001.
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. Montero I.E., Hernandez-Gonzalez F., Sellares J. Epidemiology and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: a literature review. *Pulm. Ther.* 2025; 11 (3): 347–363. DOI: 10.1007/s41030-025-00302-5.
5. Liu J., Yi Z., Chen T. et al. An overview of the role of genetic factors in Idiopathic pulmonary fibrosis: insights from epidemiology to prognosis. *Int. J. Med. Sci.* 2025; 22 (12): 2992–3006. DOI: 10.7150/ijms.113226.
6. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
7. Schwartz D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis is a genetic disease involving mucus and the peripheral airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 3): S192–197. DOI: 10.1513/annalsats.201802-144aw.
8. Bridges J.P., Vladar E.K., Kurche J.S. et al. Progressive lung fibrosis: reprogramming a genetically vulnerable bronchoalveolar epithelium. *J. Clin. Invest.* 2025; 135 (1): e183836. DOI: 10.1172/JCI183836.
9. Adegunsoye A., Kropski J.A., Behr J. et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (4): 401–423. DOI: 10.1164/rccm.202401-0238SO.
10. Papiiris S.A., Tomos I.P., Karakatsani A. et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine*. 2018; 102: 168–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.08.019.
11. Devaiah B.N., Singer D.S. СИТА and its dual roles in МНС gene transcription. *Front. Immunol.* 2013; 4: 476. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00476.
12. Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Мангасарова Я.К. и др. Анализ микросателлитной нестабильности при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: фокус на PD-L1/PD-L2 и СИТА. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69 (3): 297–318. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318.
13. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
14. Chen P., Fan W., Hou Y. et al. Role of kinesin family member 14 in disease monitoring and prognosis in patients with gastrointestinal cancer. *Oncol. Lett.* 2022; 23 (5): 156. DOI: 10.3892/ol.2022.13276.
15. Zhang X., Li Y., Hu P. et al. KIF2C is a biomarker correlated with prognosis and immunosuppressive microenvironment in human tumors. *Front. Genet.* 2022; 13: 891408. DOI: 10.3389/fgene.2022.891408.
16. Macedo J.M.B., Silva, A.L., Pinto A.C. et al. TP53 and p21 (CDKN1A) polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Adv. Rheumatol.* 2023; 63 (1): 43. DOI: 10.1186/s42358-023-00320-4.

17. Massacci G., Peretto L., Sacco F. The cyclin-dependent kinase 1: more than a cell cycle regulator. *Br. J. Cancer.* 2023; 129 (1): 1707–1716. DOI: 10.1038/s41416-023-02468-8.
18. Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: insights into immunopathogenesis. *J. Inflamm. Res.* 2021; 13: 1305–1318. DOI: 10.2147/JIR.S280958.
19. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9.
8. Bridges J.P., Vladar E.K., Kurche J.S. et al. Progressive lung fibrosis: reprogramming a genetically vulnerable bronchoalveolar epithelium. *J. Clin. Invest.* 2025; 135 (1): e183836. DOI: 10.1172/JCI183836.
9. Adegunsoye A., Kropski J.A., Behr J. et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (4): 401–423. DOI: 10.1164/rccm.202401-0238SO.
10. Papis S.A., Tomos I.P., Karakatsani A. et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine.* 2018; 102: 168–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.08.019.

Поступила: 23.01.26  
Принята к печати: 17.02.26

## References

1. П'кович М.М., ed. [Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459089.html> (in Russian).
2. Diaz C., Caballeria E., Torres J.S. Comparative analysis of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Fibrosis.* 2025; 3: 10001. DOI: 10.70322/fibrosis.2025.10001.
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. Montero I.E., Hernandez-Gonzalez F., Sellares J. Epidemiology and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: a literature review. *Pulm. Ther.* 2025; 11 (3): 347–363. DOI: 10.1007/s41030-025-00302-5.
5. Liu J., Yi Z., Chen T. et al. An overview of the role of genetic factors in Idiopathic pulmonary fibrosis: insights from epidemiology to prognosis. *Int. J. Med. Sci.* 2025; 22 (12): 2992–3006. DOI: 10.7150/ijms.113226.
6. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
7. Schwartz D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis is a genetic disease involving mucus and the peripheral airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 3): S192–197. DOI: 10.1513/annalsats.201802-144aw.
11. Devaiah B.N., Singer D.S. CIITA and its dual roles in MHC gene transcription. *Front. Immunol.* 2013; 4: 476. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00476.
12. Abdurashidova R.R., Risinskaya N.V., Mangasarova Ya.K. et al. [Analysis of microsatellite instability in primary mediastinal large B-cell lymphoma: Focus on PD-L1/PD-L2 and CIITA]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2024; 69 (3): 297–318. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318 (in Russian).
13. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
14. Chen P., Fan W., Hou Y. et al. Role of kinesin family member 14 in disease monitoring and prognosis in patients with gastrointestinal cancer. *Oncol. Lett.* 2022; 23 (5): 156. DOI: 10.3892/ol.2022.13276.
15. Zhang X., Li Y., Hu P. et al. KIF2C is a biomarker correlated with prognosis and immunosuppressive microenvironment in human tumors. *Front. Genet.* 2022; 13: 891408. DOI: 10.3389/fgene.2022.891408.
16. Macedo J.M.B., Silva, A.L., Pinto A.C. et al. TP53 and p21 (CDKN1A) polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus. *Adv. Rheumatol.* 2023; 63 (1): 43. DOI: 10.1186/s42358-023-00320-4.
17. Massacci G., Peretto L., Sacco F. The cyclin-dependent kinase 1: more than a cell cycle regulator. *Br. J. Cancer.* 2023; 129 (1): 1707–1716. DOI: 10.1038/s41416-023-02468-8.
18. Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: insights into immunopathogenesis. *J. Inflamm. Res.* 2021; 13: 1305–1318. DOI: 10.2147/JIR.S280958.
19. She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 52. DOI: 10.1038/s41420-021-00437-9.

Received: January 23, 2026

Accepted for publication: February 17, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Архангельская Елена Евгеньевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-31-10; e-mail: orlova\_lena78@mail.ru (SPIN-код: 1759-4761; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2398-932X>)

**Elena E. Arkhangel'skaya**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 39-31-10; e-mail: orlova\_lena78@mail.ru (SPIN-code: 1759-4761; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2398-932X>)

**Лямина Светлана Владимировна** — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заведующая лабораторией молекулярной патологии пищеварения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru (SPIN-код: 8821-2139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>)

**Svetlana V. Lyamina**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru (SPIN-code: 8821-2139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>)

**Пылаев Тимофей Евгеньевич** — к. б. н., директор научно-производственного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных техно-

логий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 49-33-03; e-mail: pylaevte@gmail.com (SPIN-код: 7538-8957; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>)

**Timofei E. Pylaev**, Candidate of Biology, Head of Science and Educational Centre of Molecular Genetic and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 49-33-03; e-mail: pylaevte@gmail.com (SPIN-code: 7538-8957; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>)

**Веретенников Сергей Сергеевич** — м. н. с. научно-производственного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 49-33-03; e-mail: veretennikov0@rambler.ru (SPIN-код: 4141-2522)

**Sergey S. Veretennikov**, Junior Researcher, Science and Educational Centre of Molecular Genetic and Cellular Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 49-33-03; e-mail: veretennikov0@rambler.ru (SPIN-code: 4141-2522)

**Шаповалова Татьяна Германовна** — д. м. н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

рации; тел.: (8452) 27-33-70; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (SPIN-код: 2457-8140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)  
**Татуапа Г. Шаповалова**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 27-33-70; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (SPIN-code: 2457-8140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

**Козлова Ирина Вадимовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального го-

сударственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 27-33-70; e-mail: kozlova@inbox.ru (SPIN-код: 7995-5124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

**Irina V. Kozlova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 27-33-70; e-mail: kozlova@inbox.ru (SPIN-code: 7995-5124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

#### Участие авторов

**Архангельская Е.Е.** — сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи  
**Лямина С.В.** — редактирование текста, общее руководство.

**Пылаев Т.Е.** — ПЦР-исследования, обработка данных, редактирование рукописи

**Веретенников С.С.** — пробоподготовка образцов, редактирование рукописи

**Шаповалова Т.Г.** — анализ литературных данных, редактирование рукописи

**Козлова И.В.** — общее руководство всеми этапами проводимого исследования

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

**Arkhangelskaya E.E.** — statistical data collection and processing, interpretation of study results, manuscript writing

**Lyamina S.V.** — text editing, general supervision

**Pylaev T.E.** — PCR tests, data processing, manuscript editing

**Veretennikov S.S.** — sample preparation, manuscript editing

**Shapovalova T.G.** — literature review, manuscript editing

**Kozlova I.V.** — general supervision of all stages of the study

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

# Предикторы тяжелой легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

А.А.Прошкина<sup>1</sup> ✉, Н.А.Царева<sup>1</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1,2</sup>, К.С.Атаман<sup>1</sup>, Д.О.Жукова<sup>1</sup>, З.М.Мержоева<sup>1</sup>, В.В.Гайнитдинова<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1</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, стр. 10

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) представляет собой хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание легких с неблагоприятным прогнозом: медиана выживаемости после установления диагноза не превышает 2–3 года. Одним из наиболее значимых осложнений ИЛФ является легочная гипертензия (ЛГ), частота которой составляет 20–84 % и увеличивается по мере прогрессирования заболевания. **Целью** исследования являлось проведение сравнительного анализа клинико-функциональных и эхокардиографических (ЭхоКГ) характеристик пациентов с ИЛФ в зависимости от степени ЛГ и оценка диагностической ценности неинвазивных показателей для выявления тяжелой ЛГ. **Материалы и методы.** В наблюдательное исследование включены пациенты ( $n = 121$ ; средний возраст – 69 лет) с верифицированным ИЛФ. В зависимости от показателя систолического давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были распределены на 3 группы: 1-я ( $n = 35$ ) – пациенты без ЛГ (СДЛА < 35 мм рт. ст.); 2-я ( $n = 59$ ) – с умеренной ЛГ (СДЛА – 35–59 мм рт. ст.); 3-я ( $n = 27$ ) – с тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.). Оценивались клинические данные, индекс коморбидности Чарлсона, показатели 6-минутного шагового теста (6-МШТ), спирометрии, диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и трансторакальной ЭхоКГ. Диагностическая точность определялась посредством ROC-анализа, связь с тяжелой ЛГ – однофакторной и сокращенной многофакторной логистической регрессии. **Результаты.** Выявлено, что по мере нарастания СДЛА увеличивалась частота сердечно-сосудистых катастроф по группам (26 % vs 53 % vs 74 % соответственно;  $p < 0,001$ ) и хронической сердечной недостаточности (23 % vs 47 % vs 70 % соответственно;  $p < 0,001$ ), прогрессировала одышка (оценка по результатам модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC) – 4 балла: 8,6 % vs 25 % vs 41 % соответственно;  $p = 0,049$ ), нарастала десатурация при выполнении 6-МШТ (7 % vs 9 % vs 12 % соответственно;  $p = 0,002$ ) и расширялись правые отделы сердца (соотношение показателей систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) / СДЛА – 0,697 vs 0,477 vs 0,317 соответственно;  $p < 0,001$ ). Спирометрические показатели и  $DL_{CO}$  между группами не различались. Наибольшая диагностическая ценность для выявления тяжелой ЛГ принадлежала степени десатурации при выполнении 6-МШТ (AUC = 0,721;  $p = 0,005$ ; чувствительность – 80 %; специфичность – 64 % при пороге > 9 %). В сокращенной многофакторной модели десатурация осталась единственным независимым предиктором тяжелой ЛГ (отношение шансов – 1,237; 95%-ный доверительный интервал – 1,086–1,437;  $p = 0,003$ ). **Заключение.** Десатурация > 9 % при выполнении 6-МШТ служит надежным неинвазивным критерием отбора пациентов с ИЛФ для углубленного обследования с целью выявления тяжелой ЛГ.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, легочная гипертензия, 6-минутный шаговый тест, десатурация.

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

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. От пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Прошкина А.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Атаман К.С., Жукова Д.О., Мержоева З.М., Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Предикторы тяжелой легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 443–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-443-455

## Predictors of severe pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Anna A. Proshkina<sup>1</sup> ✉, Natalia A. Tsareva<sup>1</sup>, Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Kirill S. Ataman<sup>1</sup>, Daria O. Zhukova<sup>1</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Viliya V. Gainitdinova<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1</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, build. 10, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive interstitial lung disease with a poor prognosis. The median survival after diagnosis does not exceed 2 – 3 years. One of the most significant complications of IPF is pulmonary hypertension (PH), the incidence of which is 20 – 84% and increases with the disease advancement. **The aim** of the study was to comparatively analyze the clinical, functional and echocardiographic characteristics of patients with IPF depending on the degree of PH and to evaluate the diagnostic value of non-invasive parameters for detecting severe PH. **Methods.** The observational study included patients ( $n = 121$ ; median age – 69 years) with verified IPF. Depending on the pulmonary artery systolic pressure (PASP), the patients were divided into 3 groups. Group 1 ( $n = 35$ ) included patients without PH (PASP < 35 mmHg). Group 2 ( $n = 59$ ) included individuals with moderate PH (PASP 35 – 59 mmHg). Group 3 ( $n = 27$ ) included patients with severe PH (PASP  $\geq$  60 mmHg). Clinical data, Charlson Comorbidity Index, 6-minute walk test (6-MWT), spirometry, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ), high-resolution computed tomography (HRCT), and transthoracic echocardiography were assessed. Diagnostic accuracy was determined using ROC analysis, and the association with severe PH was determined using univariate and reduced multivariate logistic regression. **Results.** As PASP increased, the incidence of cardiovascular events (26% vs 53% vs 74%, respectively;  $p < 0.001$ ) and chronic heart failure (23% vs 47% vs 70%, respectively;  $p < 0.001$ ) also grew, dyspnea progressed (modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC – 4 points: 8.6% vs 25% vs 41%, respectively;  $p = 0.049$ ), desaturation rose during 6-MWT (7% vs 9% vs 12%, respectively;  $p = 0.002$ ), and the right heart chambers dilated (the tricuspid annular systolic excursion (TAPSE) / PASP ratio was 0.697 vs 0.477 vs 0.317, respectively;  $p < 0.001$ ). Spirometry parameters and  $DL_{CO}$  did not differ between the groups. The degree of desaturation during the 6-MWT had the highest diagnostic value for detecting severe PH (AUC = 0.721;  $p = 0.005$ ; sensitivity – 80%, specificity – 64% at the threshold > 9%). In the reduced multivariate model, desaturation remained the only independent predictor of severe PH (odds ratio – 1.237; 95% confidence interval – 1.086 – 1.437;  $p = 0.003$ ). **Conclusion.** Desaturation > 9% during the 6-MWT serves as a reliable non-invasive criterion for selecting patients with IPF for in-depth examination to detect severe PH.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, 6-minute walk test, desaturation.

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

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the work.

**Ethical approval.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

© Proshkina A.A. et al., 2026

For citation: Proshkina A.A., Tsareva N.A., Necludova G.V., Ataman K.S., Zhukova D.O., Merzhoeva Z.M., Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. Predictors of severe pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 443–455 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-443-455

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) представляет собой хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) с неблагоприятным прогнозом: медиана (*Me*) выживаемости после установления диагноза не превышает 2–3 года [1–3]. Одним из наиболее значимых осложнений ИЛФ является легочная гипертензия (ЛГ), частота которой, по разным оценкам, колеблется от 20 до 84 % и увеличивается по мере прогрессирования заболевания [4–6]. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям (2024), ЛГ диагностируется при повышении среднего давления в легочной артерии ( $DL_{cp}$ ) > 20 мм рт. ст. в покое, измеренного при катетеризации правых отделов сердца (КПОС), в сочетании с легочным сосудистым сопротивлением > 2 ед. Вуда и давлением заклинивания легочной артерии  $\leq$  15 мм рт. ст. [7]. Если на начальных этапах ИЛФ ЛГ выявляется у 8–15 % пациентов, то среди кандидатов на трансплантацию легких этот показатель достигает 50–80 % [8, 9]. Данные российского регистра, объединяющего > 1 000 пациентов с ИЛФ из 72 субъектов страны, свидетельствуют о том, что коморбидная патология регистрируется у 90,3 % пациентов, причем ЛГ входит в число наиболее частых сопутствующих состояний [10]. Таким образом, для отечественного здравоохранения сохраняется высокая актуальность проблемы своевременного выявления ЛГ у больных ИЛФ.

Присоединение ЛГ сопровождается существенным ухудшением качества жизни, снижением толерантности к физической нагрузке (ТФН), возрастанием потребности в длительной кислородотерапии (ДКТ) и является независимым предиктором летальности [11–13]. По данным успешно завершеного исследования INCREASE продемонстрирована эффек-

тивность ингаляционного трепростинила у пациентов с ЛГ, осложнившей течение ИЗЛ, при этом также отмечено не только прогностическое, но и терапевтическое значение ранней диагностики этого осложнения [14].

«Золотым стандартом» верификации ЛГ остается инвазивная КПОС, однако в широкой клинической практике основным скрининговым инструментом является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) [7, 15], по результатам которой оцениваются систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и морфофункциональное состояние правых камер сердца.

В последние годы особое внимание уделяется интегральному показателю правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС) систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) / СДЛА, рекомендованному для стратификации тяжести и прогноза при ЛГ [7, 15]. Вместе с тем точность ЭхоКГ-оценки СДЛА у пациентов с ИЛФ ограничена из-за особенностей акустического окна и гетерогенности паренхиматозных изменений [16]. Это диктует необходимость поиска простых и доступных неинвазивных функциональных маркеров, которые могли бы служить надежными критериями отбора больных для углубленного обследования.

Несмотря на значительный объем накопленных данных, ЭхоКГ-признаки ремоделирования правых отделов сердца и клинико-функциональные факторы, сопряженные с уровнем СДЛА, у пациентов с ИЛФ остаются недостаточно систематизированными. В особенности это касается прогностически наиболее неблагоприятной категории больных – лиц с тяжелой ЛГ.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа клинических, функциональных и ЭхоКГ-характеристик пациентов с ИЛФ в зависимости от степени повышения СДЛА и определение диагностической ценности неинвазивных показателей для выявления тяжелой ЛГ.

## Материалы и методы

В период с марта 2022 г. по февраль 2024 г. в наблюдательное исследование последовательно были включены пациенты старше 18 лет ( $n = 121$ ;  $Me$  возраста – 69 (64; 74) лет) с верифицированным ИЛФ, получавшие стационарное лечение в отделении пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва).

*Критерии включения в исследование:*

- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- верифицированный ИЛФ.

Верификация ИЛФ осуществлялась на заседании мультидисциплинарного консилиума на основе сопоставления анамнестических, клинических и рентгенологических данных.

Из исследования исключались больные, у которых выявлялись другие варианты ИЗЛ.

*Критерии исключения:*

- хронический гиперчувствительный пневмонит;
- интерстициальные пневмонии (ИП), ассоциированные с аутоиммунной патологией и системными заболеваниями соединительной ткани;
- фибротический вариант неспецифической ИП;
- иные редкие формы фибротических идиопатических ИП.

В зависимости от показателя СДЛА пациенты ( $n = 121$ ) были распределены на 3 группы:

- 1-я ( $n = 35$ ) – пациенты без ЛГ (СДЛА < 35 мм рт. ст.);
- 2-я ( $n = 59$ ) – с умеренной ЛГ (СДЛА – 35–59 мм рт. ст.);
- 3-я ( $n = 27$ ) – с тяжелой ЛГ (СДЛА  $\geq$  60 мм рт. ст.).

У каждого участника фиксировались демографические характеристики, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг / м<sup>2</sup>) по стандартной формуле, оценивалась выраженность клинической симптоматики. Степень одышки определялась с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC). Коморбидный статус оценивался по индексу Чарлсона при суммировании баллов за каждое сопутствующее заболевание и добавлении по 1 баллу за каждое десятилетие возраста, начиная с 50 лет.

Анализировались данные физикального осмотра, показатели лабораторных тестов, инструментального обследования (объем поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии высокого

разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК), функция внешнего дыхания (ФВД), трансторакальная ЭхоКГ), определялись степень дыхательной недостаточности и ТФН.

КТВР ОГК выполнялась на спиральном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Systems*, Япония), толщина среза – 1 мм, шаг (*pitch*) – 1,5. Анализировались изображения, соответствующие рентгенологическим паттернам типичной и вероятной обычной ИП. Для каждого случая вычислялся процент поражения легочной ткани без разделения на стадии.

Комплексное исследование ФВД проводилось на диагностической системе *Quark PFT* (*COSMED S.R.L.*, Италия). В протокол были включены данные спирометрии (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ), бодиплетизмографии с определением функциональной остаточной емкости, общей емкости (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ), а также диффузионный тест с задержкой дыхания (одиночный вдох) для оценки диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>).

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппарате *Philips EPIQ-7* при соблюдении стандартных доступов, комплексно изучались морфофункциональные характеристики левых и правых отделов сердца. Максимальное СДЛА определялось посредством непрерывно-волновой доплерографии: систолический транстрикуспидальный градиент вычислялся по модифицированному уравнению Бернулли на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации, после чего суммировался с расчетным давлением в правом предсердии (ПП) (при отсутствии стеноза клапана легочной артерии). СДЛА  $\geq$  35 мм рт. ст. расценивалось как ЭхоКГ-признак ЛГ; уровень  $\geq$  60 мм рт. ст. принимался за критерий тяжелой ЛГ. В ходе исследования также измерялись фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), TAPSE, площадь ПП (S<sub>ПП</sub>) и средний диаметр правого желудочка (ПЖ). Для оценки ПЖАС рассчитывался индекс TAPSE / СДЛА.

Степень гипоксемии и ТФН оценивалась с помощью пульсоксиметрии (прибор *Onyx 9500*, *Nonin Medical Inc.*, США) и 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Интенсивность одышки регистрировалась по шкале Борга непосредственно до и после нагрузочной пробы. Десатурация определялась как снижение сатурации крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) относительно исходного уровня более чем на 4 % либо падение SpO<sub>2</sub> < 90 % в процессе теста.

Статистический анализ выполнялся в среде *RStudio* (версия 2026.01.1+403). Характер распределения количественных переменных проверялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение всех исследованных параметров отличалось от нормального, данные представлялись в виде *Me* и интерквартильного размаха (*Me* [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]). Для сравнения 3 независимых групп использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Связи между категориальными признаками анализировались с применением точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Диагности-

ческая эффективность отдельных параметров в выявлении ЛГ оценивалась методом ROC-анализа. Для изучения ассоциации признаков с наличием тяжелой ЛГ применялись однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии, рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ). При построении многофакторной модели с учетом числа исходов ( $n = 27$ ) сознательно ог-

раничивалось число предикторов для предотвращения переобучения. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести ЛГ представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести легочной гипертензии (группа без легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии < 35 мм рт. ст.), группа с умеренной легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии – 35–59 мм рт. ст.), группа с тяжелой легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии ≥ 60 мм рт. ст.))*

Table 1

*Comparative characteristics of patients depending on the severity of pulmonary hypertension (group without pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure < 35 mm Hg), group with moderate pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure – 35 – 59 mm Hg), group with severe pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure ≥ 60 mm Hg))*

Показатели*	Группа без ЛГ (n = 35)	Группа с умеренной ЛГ (n = 59)	Группа с тяжелой ЛГ (n = 27)	p-value
<b>Демографические показатели:</b>				
• возраст, лет	68 (63–73)	70 (65–74)	70 (63–74)	0,593
• мужчины, n (%)	20 (57)	38 (64)	16 (59)	0,763
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	28,08 (23,88–32,47)	28,08 (24,86–31,14)	25,18 (21,47–29,00)	0,086
Длительность госпитализации, дни	9 (7–14)	11 (9–14)	10 (8–13)	0,137
Время до постановки диагноза, годы	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (1–6)	0,32
<b>Курение, n (%):</b>				
• курил ранее	16 (46)	28 (47)	15 (56)	0,117
• продолжает курить	2 (5,7)	6 (10)	0	
• никогда не курил	13 (37)	25 (42)	11 (41)	
• неизвестно	4 (11)	0	1 (3,7)	
Индекс курения, пачко-лет	38 (18–50)	40 (20–50)	35 (20–40)	0,564
<b>Симптомы, n (%):</b>				
• одышка	35 (100)	59 (100)	27 (100)	1
• кашель	27 (77)	50 (85)	23 (85)	0,605
Кашель с мокротой, n (%)	11 (31)	30 (52)	14 (52)	0,127
«Барабанные палочки», n (%)	9 (26)	10 (17)	4 (15)	0,487
Крепитация при аускультации, n (%)	35 (100)	57 (98)	27 (100)	> 0,999
<b>Коморбидность</b>				
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	4 (3–5)	5 (4–7)	5 (4–6)	0,085
Ожирение, n (%)	11 (31)	19 (32)	5 (19)	0,399
ССЗ, n (%)	35 (100)	59 (100)	27 (100)	1
Сердечно-сосудистые катастрофы, n (%)**	9 (26)	31 (53)	20 (74)	< 0,001
ХСН, n (%)	8 (23)	28 (47)	19 (70)	< 0,001
Сахарный диабет, n (%)	4 (11)	19 (32)	5 (19)	0,056
ГЭРБ, n (%)	7 (20)	14 (24)	5 (19)	0,834
ТЭО в анамнезе, n (%)	2 (5,7)	7 (12)	1 (3,7)	0,512
<b>Показатели ТФН</b>				
<b>Оценка по mMRC, баллы:</b>				
• 1	0	1 (1,7)	0	0,049
• 2	11 (31)	10 (17)	4 (15)	
• 3	21 (60)	33 (56)	12 (44)	
• 4	3 (8,6)	15 (25)	11 (41)	

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 447

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 446

Оценка одышки по шкале Borg, баллы:				
• до 6-МШТ	2 (0–4)	2 (0–3)	2 (0–5)	0,44
• после 6-МШТ	5 (5–8)	5 (4–7)	8 (4–9)	0,383
SpO <sub>2</sub> , %:				
• в покое	94 (92–96)	93 (89–95)	91 (88–95)	0,16
• после 6-МШТ	88 (85–90)	83 (78–88)	80 (78–85)	0,004
Десатурация при выполнении 6-МШТ, %	7 (4–9)	9 (5–13)	12 (10–15)	0,002
Дистанция при выполнении 6-МШТ, %	280 (210–360)	243 (47–360)	190 (120–310)	0,256
Газы артериальной крови в покое				
• pH	7,42 (7,40–7,44)	7,43 (7,40–7,45)	7,44 (7,38–7,45)	0,952
• PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	68 (54,0–84,0)	67 (57,0–80,0)	65 (56,0–71,0)	0,525
• PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	37 (34,1–43,0)	38 (32,5–41,0)	39 (34,0–44,0)	0,553
Инструментальные исследования				
ЭхоКГ:				
• СДЛА, мм рт. ст.	32 (30–33)	48 (44–52)	68 (60–75)	< 0,001
• S <sub>плп</sub> , см <sup>2</sup>	13,5 (12,0–14,0)	16 (15,0–18,0)	19,5 (15,0–21,0)	< 0,001
• TAPSE, мм	23 (22–25)	24 (22–25)	23 (21–25)	0,941
• ФВ, %	62 (61–63)	61 (60–62)	61 (58–62)	0,053
• средний диаметр ПЖ, см	3,75 (3,45–3,90)	3,9 (3,70–4,10)	4,15 (3,95–4,65)	< 0,001
• TAPSE / СДЛА	0,697 (0,636–0,759)	0,477 (0,431–0,532)	0,317 (0,280–0,383)	< 0,001
ФВД				
• ФЖЕЛ, л	2,71 (1,96–3,06)	2,44 (1,64–3,24)	2,48 (1,83–3,31)	0,663
• ФЖЕЛ <sub>1</sub> , % <sub>допж.</sub>	80 (62–86)	75,5 (55,5–88,0)	71 (56–90)	0,967
• ОФВ <sub>1</sub> , л	2,26 (1,52–2,57)	1,97 (1,45–2,56)	2,05 (1,47–2,55)	0,629
• ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>допж.</sub>	78 (66–92)	79,5 (59,5–93,5)	80 (63–91)	0,853
• ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	85 (78,7–88,2)	82,5 (77,9–89,8)	78,1 (70,7–86,8)	0,117
• ООЛ, л	1,1 (0,86–1,52)	1,04 (0,86–1,26)	1,2 (0,94–1,41)	0,635
• ООЛ, % <sub>допж.</sub>	50 (39–64)	47,5 (40–61)	49 (40–67)	0,792
• ФОЕ, л	2,14 (1,60–2,48)	1,72 (1,31–2,62)	2,33 (1,90–3,20)	0,069
• ФОЕ, % <sub>допж.</sub>	68 (49–78)	57 (47–77)	71 (59–82)	0,09
• ОЕЛ, л	3,83 (3,16–4,49)	3,87 (2,90–4,68)	3,7 (3,19–4,52)	0,977
• ОЕЛ, % <sub>допж.</sub>	63,5 (55,0–73,3)	65 (50,0–75,0)	66 (53,0–69,0)	0,982
• DL <sub>СО2</sub> , мл / мин / мм рт. ст.	10,10 (7,39–12,61)	8,46 (5,67–10,67)	8,59 (6,05–11,56)	0,097
• DL <sub>СО2</sub> , % <sub>допж.</sub>	45 (33,0–54,0)	38,5 (25,0–49,0)	39 (29,0–52,0)	0,218
КТВР ОГК:				
• объем поражения легочной паренхимы, %	50 (35–70)	54,5 (27–75)	65 (55–83)	0,108
Лечение и исходы, n (%):				
Потребность в ДКТ на момент госпитализации	24 (71)	49 (86)	24 (89)	0,132
Продолжительность ДКТ, годы:				
• < 1	24 (86)	46 (87)	13 (54)	0,027
• 1	1 (3,6)	2 (3,8)	4 (17)	
• 2	2 (7,1)	4 (7,5)	5 (21)	
• 3	0	1 (1,9)	0	
• 4	1 (3,6)	0	1 (4,2)	
• 6	0	0	1 (4,2)	

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ТФН – толерантность к физической нагрузке; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; S<sub>плп</sub> – площадь правого предсердия; TAPSE – амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФВ – фракция выброса; ФВД – функция внешнего дыхания; ПЖ – правый желудочек; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL<sub>СО2</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; ДКТ – длительная кислородотерапия; \* – данные представлены как медиана (Q1–Q3) для количественных переменных и n (%) – для категориальных; \*\* – острые жизнеугрожающие сердечно-сосудистые события, связанные с атеротромбозом, эмболией или гемодинамическими нарушениями: инфаркт миокарда, инсульт (ишемический и геморрагический), транзиторная ишемическая атака.

Note: \* Data are presented as median (Q1 – Q3) for quantitative variables and n (%) for categorical variables; \*\*, Acute life-threatening cardiovascular events associated with atherothrombosis, embolism, or hemodynamic disturbances: myocardial infarction, stroke (ischemic and hemorrhagic), and transient ischemic attack.

Сравниваемые группы не различались по возрасту ( $p = 0,593$ ), полу ( $p = 0,763$ ), индексу массы тела ( $p = 0,086$ ), длительности госпитализации ( $p = 0,137$ ), индексу курения ( $p = 0,564$ ). Основные клинические проявления заболевания – одышка и крепитация при аускультации – регистрировались практически у всех больных (100 % и 98–100 % соответственно), частота кашля и наличия симптома «барабанных палочек» также без межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ).

При анализе коморбидного фона установлено, что различия в индексе коморбидности Чарлсона не достигли статистической значимости ( $p = 0,085$ ). Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в целом была сопоставимой (100 % во всех группах), тогда как частота перенесенных сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) закономерно нарастала по мере увеличения СДЛА: в группе без ЛГ, с умеренной и тяжелой ЛГ частота катастроф составила 26, 53 и 74 % ( $p < 0,001$ ), а ХСН – 23, 47 и 70 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Доля больных сахарным диабетом в группе умеренной ЛГ была выше (32 %), чем в группах без ЛГ (11 %) и с тяжелой ЛГ (19 %), но различие лишь приближалось к порогу значимости ( $p = 0,056$ ). Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и тромбоэмболических осложнений в анамнезе между группами не различалась.

Тяжесть одышки по шкале mMRC прогрессивно увеличивалась с ростом СДЛА ( $p = 0,049$ ): в группе без ЛГ преобладали пациенты, оценка у которых составляла 2–3 балла (31 и 60 %), в группе с умеренной ЛГ – 3 балла (56 %). Наибольшую долю (41 %) в группе с тяжелой ЛГ представили пациенты, оценка по шкале mMRC у которых составляла 4 балла. Показатели пульсоксиметрии и ТФН также оказались сопряжены с наличием и тяжестью ЛГ. Отмечена тенденция к снижению уровня  $SpO_2$  в покое ( $p = 0,160$ ) и значимое снижение – после выполнения 6-МШТ:  $Me SpO_2$  после физической нагрузки (ФН) в группах без ЛГ, с умеренной и тяжелой ЛГ составила 88, 83 и 80 % соответственно ( $p = 0,004$ ), нарастала и степень десатурации – от 7 % в группе без ЛГ до 12 % – в группе пациентов с тяжелой ЛГ ( $p = 0,002$ ). Отмечена тенденция к уменьшению пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,256$ ). Показатели газового состава артериальной крови, измеренные в покое, оставались сопоставимыми между группами.

Закономерные и наиболее выраженные различия обнаружены при анализе ЭхоКГ-параметров. Помимо СДЛА, по которому проводилось разделение на группы, значимо различались  $S_{\text{инт}}$  (13,5; 16,0 и 19,5  $cm^2$  соответственно;  $p < 0,001$ ), средний диаметр ПЖ (3,75; 3,90 и 4,15 см,  $p < 0,001$ ) и интегральный показатель ПЖАС TAPSE / СДЛА (0,697; 0,477 и 0,317,  $p < 0,001$ ). Абсолютные значения TAPSE в исследуемых группах не различались ( $p = 0,941$ ), так же, как и фракция выброса ЛЖ, имевшая лишь тенденцию к небольшому снижению ( $p = 0,053$ ).

Статистически значимых межгрупповых различий показателей ФВД, включая ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и их соотно-

шение (ФЖЕЛ / ОФВ<sub>1</sub>), ОЕЛ, ООЛ и  $DL_{CO}$  (как абсолютные, так и %<sub>долж.</sub>) не продемонстрировано. Объем поражения легочной паренхимы по данным КТВР также был сопоставим во всех группах ( $p = 0,108$ ).

При оценке потребности в ДКТ существенных различий по доле пациентов, получавших ДКТ на момент госпитализации, не выявлено ( $p = 0,132$ ), однако продолжительность терапии различалась ( $p = 0,027$ ). В группе с тяжелой ЛГ отмечено увеличение доли больных, получающих ДКТ > 1 года: 46 % vs 14 % и 13 % в группах без ЛГ и с умеренной ЛГ соответственно.

Таким образом, формирование и прогрессирование ЛГ у пациентов с ИЛФ ассоциировано с нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений и ХСН, ухудшением функционального статуса, более выраженной десатурацией при ФН, дилатацией ПП и ПЖ, а также ухудшением ПЖАС при отсутствии значимых изменений спирометрических и легочно-объемных показателей.

С целью оценки диагностической значимости неинвазивных функциональных показателей был проведен ROC-анализ для выявления тяжелой ЛГ (СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.) у пациентов с ИЛФ. В качестве потенциальных предикторов рассматривались степень десатурации при выполнении 6-МШТ,  $SpO_2$  после ФН (после 6-МШТ) и  $DL_{CO}$ :

- продемонстрирован наилучший баланс диагностических характеристик степени десатурации: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,721 ( $p = 0,005$ ). При пороговом значении > 9 % чувствительность достигла 80,0 %, специфичность – 64,1 %. Этот показатель может рассматриваться как наиболее перспективный скрининговый маркер тяжелой ЛГ (рис. 1А).
- показана ограниченная дискриминационная способность  $SpO_2$  после 6-МШТ: AUC = 0,660 ( $p = 0,045$ ). Для порога < 85 % чувствительность составила 73,3 %, специфичность – 59,0 %. Данный параметр может служить дополнительным критерием (рис. 1В).
- показатель  $DL_{CO}$  не позволил надежно различить пациентов с тяжелой ЛГ и без таковой (AUC = 0,504;  $p = 0,959$ ). При точке отсечения  $\leq 15,2$  мл / мин / мм рт. ст. чувствительность достигала 100 %, однако специфичность оказалась крайне низкой – 8,8 %, что делает показатель непригодным для скрининга тяжелой ЛГ.

Таким образом, у пациентов с ИЛФ степень десатурации > 9 % является наиболее надежным скрининговым признаком тяжелой ЛГ (чувствительность – 80 %, специфичность – 64 %). Лицам, у которых десатурация достигает указанного порога, показано проведение ЭхоКГ для верификации диагноза.  $SpO_2$  после ФН может применяться как вспомогательный критерий, тогда как  $DL_{CO}$  самостоятельной диагностической ценности в отношении тяжелой ЛГ не имеет.

Для оценки вклада клинико-функциональных и инструментальных показателей в вероятность наличия тяжелой ЛГ (СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.) был проведен однофакторный логистический регрессионный

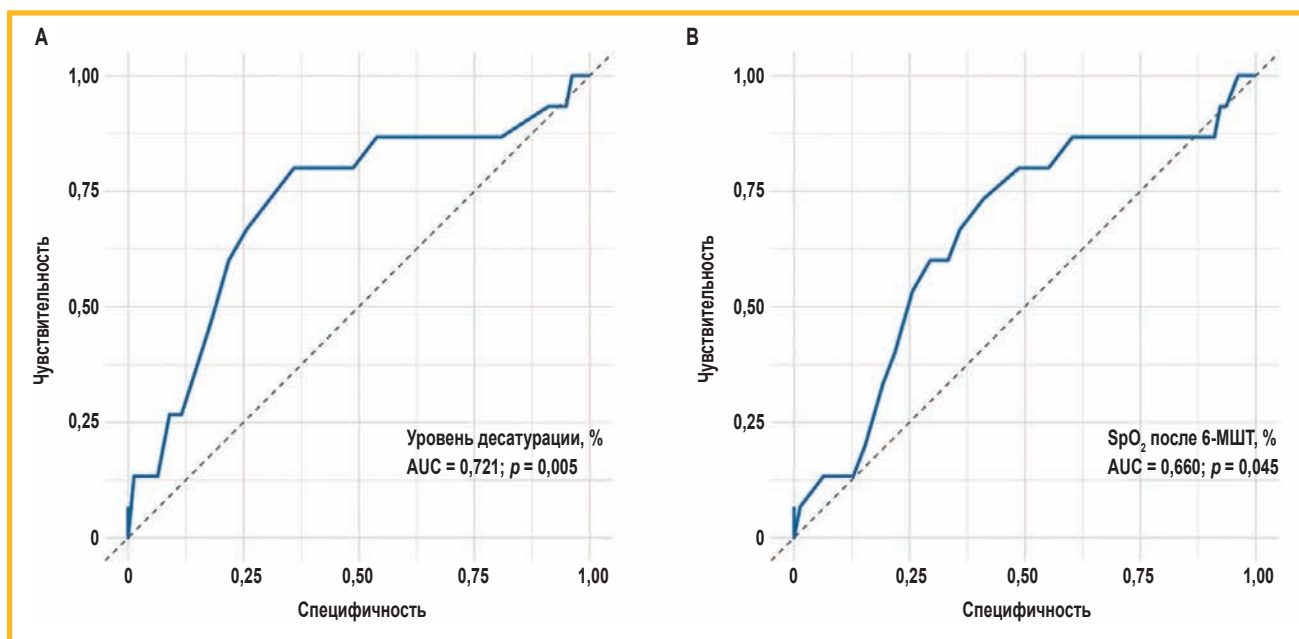


Рис. 1. Оценка диагностической ценности: А – уровня десатурации; В – SpO<sub>2</sub> после 6-минутного шагового теста по результатам ROC-анализа (выявление тяжелой легочной гипертензии)

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени; ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом.

Figure 1. Assessment of diagnostic value: A, desaturation level; B, SpO<sub>2</sub> after a 6-minute walk test based on the results of ROC-analysis (detection of severe pulmonary hypertension)

анализ (табл. 2). В качестве потенциальных предикторов рассматривались демографические, клинические, функциональные и инструментальные характеристики. ОШ с 95%-ми ДИ представлены для каждой переменной; для количественных показателей эффект оценивался на единицу измерения (1 %, 1 балл, 1 год, 1 мл / мин / мм рт. ст.), для бинарных предикторов референтной категорией выступал показатель «отсутствие признака».

По данным однофакторного анализа статистически значимую связь с тяжелой ЛГ продемонстрировали следующие предикторы:

- при наличии сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе шансы увеличивались более чем в 3,8 раза (ОШ – 3,861; 95%-ный ДИ – 1,545–10,638;  $p = 0,006$ );
- при наличии ХСН шансы также увеличивались более чем в 3,8 раза (ОШ – 3,831; 95%-ный ДИ – 1,563–10,101;  $p = 0,005$ );
- степень десатурации при выполнении 6-МШТ: каждый дополнительный процент десатурации сопровождался возрастанием шансов на 16,3 % (ОШ – 1,163; 95%-ный ДИ – 1,04–1,313;  $p = 0,010$ );
- выраженность одышки по шкале mMRC: при переходе на каждый следующий балл шансы тяжелой ЛГ удваивались (ОШ – 1,995; 95%-ный ДИ – 1,046–3,991;  $p = 0,042$ );
- объем поражения легочной паренхимы по данным КТВР ОГК: на каждый процент увеличения поражения шансы возрастали на 2,6 % (ОШ – 1,026; 95%-ный ДИ – 1,003–1,053;  $p = 0,032$ );
- длительность ДКТ (годы): каждый дополнительный год терапии увеличивал шансы тяжелой ЛГ

на 84,9 % (ОШ – 1,849; 95%-ный ДИ – 1,209–3,024;  $p = 0,008$ ).

Показана пограничная значимость SpO<sub>2</sub> после ФН (6-МШТ) с тенденцией к снижению шансов тяжелой ЛГ на 7 % при повышении SpO<sub>2</sub> на 1 % (ОШ – 0,929; 95%-ный ДИ – 0,855–1,007;  $p = 0,077$ ). Не достигли статистической значимости такие предикторы, как индекс коморбидности Чарлсона, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, фракция выброса ЛЖ, DL<sub>CO</sub> (абсолютные значения), возраст и мужской пол (все  $p > 0,05$ ).

В связи с ограниченным числом исходов (27 случаев тяжелой ЛГ) и высоким риском переобучения модели многофакторный анализ был выполнен в формате сокращенной регрессии, куда вошли степень десатурации при выполнении 6-МШТ и длительность ДКТ. Единственным независимым предиктором тяжелой ЛГ в этой модели осталась степень десатурации: каждый процент увеличения десатурации повышал шансы тяжелой ЛГ на 23,7 % (ОШ – 1,237; 95%-ный ДИ – 1,086–1,437;  $p = 0,003$ ) (рис. 2). Длительность ДКТ утратила статистическую значимость (ОШ – 1,608; 95%-ный ДИ – 0,845–3,078;  $p = 0,130$ ), что, вероятно, связано с малым числом наблюдений и корреляцией с тяжестью исходной гипоксемии.

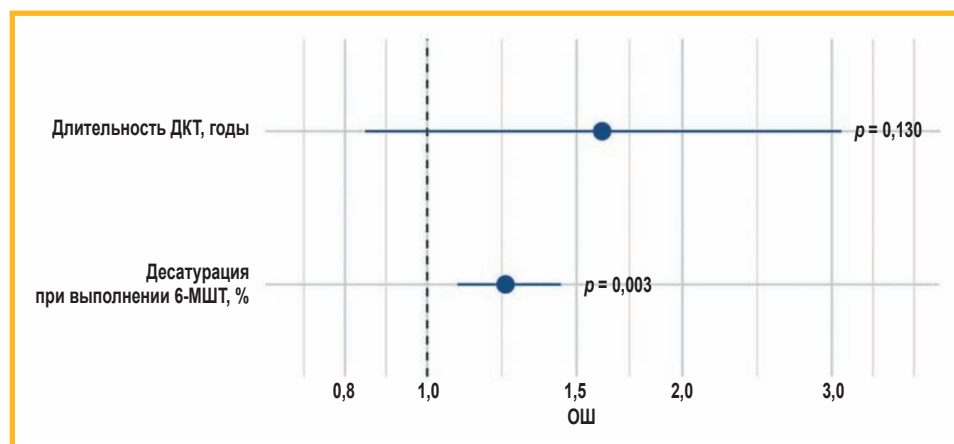
По данным регрессионного анализа подтверждена высокая информативность десатурации при ФН как независимого маркера, ассоциированного с наличием тяжелой ЛГ у пациентов с ИЛФ (см. рис. 2). Среди клинических характеристик наибольший вес имели анамнез сердечно-сосудистых катастроф и ХСН, что подчеркивает вклад кардиоваскулярной коморбидности в формирование тяжелой ЛГ.

**Таблица 2**  
**Однофакторный логистический регрессионный анализ для выявления тяжелой легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии  $\geq 60$  мм рт. ст.)**

**Table 2**  
**Univariate logistic regression analysis for detection of severe pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure  $\geq 60$  mmHg)**

Предиктор	Однофакторный логистический регрессионный анализ (выявление тяжелой ЛГ (СДЛА $\geq 60$ мм рт. ст.))	
	ОШ (95%-ный ДИ)	p-value
Наличие сердечно-сосудистых катастроф	3,861 (1,545–10,638)	0,006
Наличие ХСН	3,831 (1,563–10,101)	0,005
Уровень десатурации при выполнении 6-МШТ, %	1,163 (1,04–1,313)	0,010
SpO <sub>2</sub> после 6-МШТ	0,929 (0,855–1,007)	0,077
mMRC	1,995 (1,046–3,991)	0,042
Индекс Чарлсона, балл	1,014 (0,830–1,227)	0,886
Наличие ОИМ	2,053 (0,740–5,435)	0,153
ФВ ЛЖ, %	0,971 (0,905–1,049)	0,414
DL <sub>CO</sub> , мл / мин / мм рт. ст.	0,978 (0,869–1,082)	0,690
Возраст, лет	0,983 (0,938–1,031)	0,465
Объем поражения легочной паренхимы по данным КТВР ОГК, %	1,026 (1,003–1,053)	0,032
ДКТ, длительность, годы	1,849 (1,209–3,024)	0,008
Мужской пол	0,903 (0,379–2,205)	0,819

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> – сатурация крови кислородом; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; ДКТ – длительная кислородотерапия.



**Рис. 2.** Многофакторная логистическая регрессия: выявление тяжелой легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии  $\geq 60$  мм рт. ст.)  
 Примечание: ДКТ – длительная кислородотерапия; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОШ – отношение шансов.

**Figure 2.** Multivariate logistic regression: detection of severe pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure  $\geq 60$  mmHg)

## Обсуждение

Проведенное в российской популяции исследование с участием пациентов с ИЛФ впервые было сфокусировано на группе лиц с тяжелой ЛГ (СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.). Продemonстрировано, что именно эта категория характеризуется наиболее выраженными структурно-функциональными изменениями правых отделов сердца, тяжелой десатурацией при ФН и высокой коморбидностью. Степень десатурации при выполнении 6-МШТ  $> 9\%$  оказалась наиболее надежным неинвазивным маркером для выявления тяжелой ЛГ; также по мере нарастания СДЛА продемонстрировано выраженное снижение индекса TAPSE / СДЛА, который отражает нарушение ПЖАС.

В настоящей работе использованы 2 ключевых порога СДЛА:

- во-первых, разделение на группы без ЛГ ( $< 35$  мм рт. ст.), с умеренной (35–59 мм рт. ст.) и тяжелой ( $\geq 60$  мм рт. ст.) ЛГ базируется на данных действующих российских клинических рекомендаций (2024), согласно которым СДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст. соответствует «высокой вероятности» ЛГ [7]. Порог  $\geq 35$  мм рт. ст. клинически значим, т. к. по данным *J.H. Huston et al.*, даже «мягкая» ЛГ (35–40 мм рт. ст.) ассоциируется с 2-кратным повышением риска смерти (относительный риск (ОР) – 2,12; 95%-ный ДИ – 1,42–3,15) и снижением систолической функции ПЖ по сравнению с лицами с СДЛА  $< 30$  мм рт. ст. [17];

- во-вторых, порог СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст. использован для идентификации тяжелой ЛГ.

В работе *P.Merlos et al.* у пациентов с острой сердечной недостаточностью только СДЛА  $> 60$  мм рт. ст. являлась независимым предиктором 1-годовой смертности (ОШ – 2,56; 95%-ный ДИ – 1,05–6,22), тогда как умеренная и легкая ЛГ не достигали прогностической значимости [18]. В исследовании *S.Bax et al.* с участием пациентов с ИЗЛ систолическое давление в ПЖ, по данным ЭхоКГ, эквивалентное СДЛА,  $> 64$  мм рт. ст. служит самостоятельным критерием тяжелой ЛГ [19]. По результатам этой работы на когорте пациентов с ИЗЛ подтверждена обоснованность выбранного порога СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст., который с учетом небольшой выборки позволил сделать анализ статистически более устойчивым.

Распространенность ЛГ в обследуемой когорте (71 % при пороге СДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст.) превышает показатели большинства эпидемиологических работ, что объясняется преобладанием пациентов с тяжелым течением ИЛФ в условиях специализированного стационара. В регистре *eurIPFreg* частота ЛГ по данным КПОС составила 14,2 %, по ЭхоКГ-критериям – 27,1 %, а наличие ЛГ ассоциировалось с двукратным повышением риска смерти (ОР – 2,03; 95%-ный ДИ – 1,42–2,90) [20]. По данным французского национального регистра HYPID ДЛА<sub>ср.</sub> достигало  $40,7 \pm 9,1$  мм рт. ст., *Me* выживаемости без трансплантации – 17 мес., причем показатели функционального класса, дистанции при выполнении 6-МШТ и легочного сосудистого сопротивления являлись независимыми предикторами смерти [21], что подчеркивает прогностическую значимость именно тяжелой ЛГ. В крупном ретроспективном анализе госпитализаций в США (*National Inpatient Sample*) частота ЛГ при ИЛФ составила 26,6 % – более высокий показатель выявлен у лиц с ХСН и клапанными пороками [22]. В популяционном исследовании (база CPRD, Великобритания) распространенность ЛГ, ассоциированной с ИЗЛ, – 36 на 1 млн взрослого населения [23]. По данным российского регистра, охватывающего  $> 1\,000$  больных ИЛФ из 72 регионов, коморбидная патология выявляется у 90,3 % пациентов, причем ЛГ регистрируется как одно из наиболее частых сопутствующих состояний [10], что подчеркивает высокую актуальность проблемы для отечественной популяции и необходимость внедрения простых скрининговых алгоритмов.

В поиске простого скринингового инструмента установлено, что наиболее сильным и независимым предиктором тяжелой ЛГ в представленном исследовании оказалась степень десатурации при выполнении 6-МШТ. В сокращенной многофакторной модели каждый дополнительный процент десатурации повышал шансы тяжелой ЛГ на 23,7 % ( $p = 0,003$ ), а при пороге  $> 9$  % чувствительность составила 80 %, специфичность – 64 %. Данный результат полностью согласуется с ключевой патофизиологической ролью гипоксемической вазоконстрикции и последующего ремоделирования легочных сосудов в прогрессирующей ЛГ. Именно этот механизм объясняет, почему

снижение  $SpO_2$  при ФН тесно сопряжено с ростом давления в легочной артерии, что находит подтверждение и в других работах. Так, *S.D.Nathan et al.* отмечено, что минимальная  $SpO_2$  в ходе 6-МШТ вошла в прогностическую модель FORD наряду с ФЖЕЛ /  $DL_{CO}$  (%) и пройденной дистанцией (AUC = 0,75 в обучающей выборке) [24]. В представленной работе по данным ROC-анализа 1 показателя – степени десатурации – выявлена AUC 0,721, что сопоставимо с многофакторными моделями и поддерживает использование этого параметра как простого скринингового инструмента. У пациентов с ИЛФ лучшей моделью в подгруппе с ЛГ также оказался индекс FORD (AUC – 0,817) [25], а при использовании многокомпонентного инструмента обнаружения ЛГ при ИЗЛ, включающего 8 параметров (6-МШТ,  $DL_{CO}$ , BNP и др.), AUC достигала 0,921, однако при этом требуется комплексная оценка [26]. Несмотря на более высокую точность сложных шкал, полученные данные позволяют рекомендовать степень десатурации как минимально достаточный критерий для отбора пациентов на экспертное дообследование.

В группе тяжелой ЛГ наблюдалась дилатация ПП, увеличение среднего диаметра ПЖ и резкое снижение индекса TAPSE / СДЛА при нормальных абсолютных значениях TAPSE. Это классический феномен нарушения ПЖАС (*RV-PA uncoupling*) – несоответствия между сократительной способностью ПЖ и возросшей постнагрузкой. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями подчеркивается ценность индекса TAPSE / СДЛА для стратификации тяжести ЛГ [7, 15]. *S.D.B.Cobra et al.* обнаружено снижение продольной деформации свободной стенки ПЖ при нормальных TAPSE и пиковой систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (*S'*) у пациентов с нетяжелым ИЛФ без гипоксемии в покое [27], что указывает на более ранние нарушения сократимости, не выявляемые стандартными показателями.

В шкалу, разработанную *S.Bax et al.*, включены дополнительные ЭхоКГ-признаки ремоделирования –  $S_{mm}$ , индекс эксцентричности ЛЖ, при этом отмечено повышение точности выявления тяжелой ЛГ даже в отсутствие измеримой трикуспидальной регургитации [19]. Благодаря полученным результатам подтвердилось, что оценка TAPSE без учета СДЛА недостаточно информативна для характеристики ПЖ-дисфункции у пациентов с ИЛФ и тяжелой ЛГ, тогда как индекс TAPSE / СДЛА, выраженно снижаясь по мере нарастания СДЛА, отражает нарушение ПЖАС и позволяет более полно оценить адаптацию ПЖ к постнагрузке.

Индекс коморбидности Чарлсона и частота сердечно-сосудистых событий нарастали параллельно тяжести ЛГ, согласуясь с известным неблагоприятным влиянием кардиоваскулярной патологии и комбинированного пре-, посткапиллярного профиля на прогноз при ИЛФ [28, 29]. Длительность кислородотерапии ассоциировалась с тяжелой ЛГ: с каждым дополнительным годом шансы увеличивались на 84,9 %

(ОШ – 1,849; 95%-ный ДИ – 1,209–3,024;  $p = 0,008$ ). Полученная временная зависимость хорошо согласуется с известным темпом ежегодного прироста  $DL_{A_{cp}}$  примерно на 3,8 мм рт. ст. [30], подчеркивая определяющую роль продолжительного гипоксемического воздействия в прогрессировании сосудистого компонента ЛГ.

По данным однофакторного анализа  $DL_{CO}$  (в абсолютных единицах) не продемонстрировано связи с тяжелой ЛГ (ОШ – 0,978; 95%-ный ДИ – 0,869–1,082;  $p = 0,690$ ) и он не был включен в многофакторную модель. По результатам ROC-анализа подтверждена его неинформативность в отношении тяжелой ЛГ ( $AUC = 0,504$ ;  $p = 0,959$ ), что согласуется с мнением *S.D. Nathan et al.* об ограниченной дискриминационной способности изолированного показателя и целесообразности его использования в комбинации с другими параметрами, например, в модели FORD [24].

Полученные результаты согласуются с рекомендациями *Delphi*-консенсуса о скрининге ЛГ при десатурации при выполнении 6-МШТ, снижении  $DL_{CO}$ , уменьшении дистанции и повышении натрийуретических пептидов [31]. Предлагаемый алгоритм – направление на ЭхоКГ с оценкой TAPSE / СДЛА при десатурации  $> 9\%$  – прост и доступен для рутинной практики. Использование машинного обучения и нейросетей ( $AUC \leq 0,971$ ) может дополнить клиническую оценку, но требуется валидация [32, 33].

**Ограничения исследования.** Основным ограничением является отсутствие инвазивной верификации ЛГ методом КПОС. Однако порог СДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст. соответствует высокой вероятности ЛГ по действующим рекомендациям, а порог  $\geq 60$  мм рт. ст. с высокой долей уверенности указывает на наличие гемодинамически значимой ЛГ. Кроме того, в анализ не включались такие биомаркеры, как NT-proBNP, которые, как показано в регистре HYPID и других работах, являются важными предикторами прогноза [21]. Объем выборки не позволил построить расширенную многофакторную модель из-за ограниченного числа исходов ( $n = 27$ ), потребовалось использование сокращенной модели, что может ограничивать обобщение результатов.

## Заключение

У пациентов с ИЛФ тяжелая ЛГ (СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.) ассоциируется с выраженной десатурацией при ФН, ремоделированием правых отделов сердца и нарушением ПЖАС. Степень десатурации  $> 9\%$  в 6-МШТ является простым и надежным неинвазивным маркером для отбора пациентов для углубленного обследования, в то время как снижение индекса TAPSE / СДЛА отражает раннюю декомпенсацию ПЖ даже при сохранном TAPSE. Высокая коморбидность (сердечно-сосудистые катастрофы, ХСН) и длительная потребность в кислородотерапии служат дополнительными факторами, ассоциированными с тяжелой ЛГ. Полученные данные поддерживают целесообразность регулярной ЭхоКГ-оценки с расчетом TAPSE / СДЛА и функционального тестирования с пульсоксиметри-

ей у всех пациентов с ИЛФ, особенно при наличии высокой коморбидности и длительной потребности в кислороде.

## Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДКТ – длительная кислородотерапия  
 $DL_{A_{cp}}$  – среднее давление в легочной артерии  
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИП – интерстициальные пневмонии  
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца  
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
 ЛГ – легочная гипертензия  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ОГК – органы грудной клетки  
 ОЕЛ – общая емкость легких  
 ОИМ – острый инфаркт миокарда  
 ООЛ – остаточный объем легких  
 $OFV_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ОШ – отношение шансов  
 ПЖ – правый желудочек  
 ПЖАС – правожелудочково-артериальное сопряжение  
 ПП – правое предсердие  
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ТФН – толерантность к физической нагрузке  
 ТЭО – тромбозмболические осложнения  
 ФВ – фракция выброса  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ФН – физическая нагрузка  
 ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест  
 $AUC$  (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени  
 $DL_{CO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода  
 Me – медиана  
 mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета  
 $PaCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови  
 $PaO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови  
 ROC-анализ (*Receiver Operating Characteristic*) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов  
 $SpO_2$  – сатурация крови кислородом  
 $S_{III}$  – площадь правого предсердия  
 TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана

## Литература

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
2. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
3. Ley B., Collard H.R., King T.E.J. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
4. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
5. Nathan S.D., Noble P.W., Tuder R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (9): 875–880. DOI: 10.1164/rccm.200608-1153CC.
6. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129 (3): 746–752. DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
7. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (11): 6161. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161.
8. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
9. Shorr A.F., Wainright J.L., Cors C.S. et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (4): 715–721. DOI: 10.1183/09031936.00107206.
10. Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзоева З.М. и др. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 173–183. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295?ysclid=mpqr2fcoyh567710527>
11. Kimura M., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013; 85 (6): 456–463. DOI: 10.1159/000345221.
12. Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
13. King C.S., Nathan S.D. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 72–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3.
14. 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.
15. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 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.
16. Keir G.J., Wort S.J., Kokosi M. et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization. *Respirology*. 2018; 23 (7): 687–694. DOI: 10.1111/resp.13250.
17. Huston J.H., Maron B.A., French J. et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (11): 1112–1121. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3345.
18. Merlos P., Nunez J., Sanchis J. et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 562–567. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.04.009.
19. Bax S., Bredy C., Kempny A. et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (2): 00124–2017. DOI: 10.1183/23120541.00124-2017.
20. Guenther A., Tello S., Schoppe M.C. et al. Pulmonary hypertension drives prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the European IPF registry. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (20): 7352. DOI: 10.3390/jcm14207352.
21. Diesler R., Turquier S., Reynaud-Gaubert M. et al. Prognostic factors in interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension: data from the HYPID cohort and the French Pulmonary Hypertension Registry. *Eur. Respir. J.* 2026; 2502233. DOI: 10.1183/13993003.02233-2025.
22. Desai R., Katukuri N., Kanagala S.G. et al. Examining prevalence and predictors of pulmonary hypertension in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based analysis in the United States. 2024; 17 (1): 35–40. DOI: 10.25122/jml-2023-0324
23. Kiely D.G., Wort S.J., Funes D. et al. Incidence and prevalence of pulmonary hypertension in chronic lung disease: insights from a retrospective cohort study using a UK nationwide health database. *BMJ Open*. 2026; 16 (2): 108228. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-108228.
24. Nathan S.D., Chandel A., Wang Y. et al. Derivation and validation of a noninvasive prediction tool to identify pulmonary hypertension in patients with IPF: Evolution of the model FORD. *J. Hear Lung Transplant.* 2024; 43 (4): 547–553. DOI: 10.1016/j.healun.2023.11.005.
25. Kim H.C., Chandel A., King C.S. et al. Performance of the FORD versus other available models for the noninvasive prediction of pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Lung*. 2025; 203 (1): 27. DOI: 10.1007/s00408-024-00783-2.
26. Parikh R., O'Sullivan D., Farber H. The PH – ILD detection tool: external validation and use in patients with ILD. *Pulm. Circ.* 2023; 13 (3): e12273. DOI: 10.1002/pul2.12273.
27. Cobra S.D.B., Rodrigues M.P., Melo F.X. De et al. Right ventricular dysfunction in patients with non-severe idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional prospective single-center study. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (2): 249–256. DOI: 10.1080/17476348.2021.1834856.
28. Kreuter M., Ehlers-Tenenbaum S., Palmowski K. et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151425. DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.
29. Jose A., Sood N., Elwing J.M. et al. Pulmonary hypertension associated with interstitial lung diseases. *Chest*. 2026; 169 (1): 220–229. DOI: 10.1016/j.chest.2025.07.4107.
30. Nathan S.D., Kim H.C., King C.S. et al. Serial pulmonary hemodynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis listed for lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (6): 984–991. DOI: 10.1164/rccm.202411-2157OC.
31. Rahaghi F.F., Kolaitis N.A., Adegunsoye A. et al. Screening strategies for pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease: a multidisciplinary Delphi study. *Chest*. 2022; 162 (1): 145–155. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.012.
32. Shirahata T., Nardelli P., Jesudasan S. et al. Detection of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis using random forest models and automated measures of central computed tomography structures. *ERJ Open Res.* 2025; 11 (5): 01057-2024. DOI: 10.1183/23120541.01057-2024.
33. Arvanitaki A., Diller G.P., Lawrence A. et al. Deep-learning networks accurately detect pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2026; 12 (2): 00672-2025. DOI: 10.1183/23120541.00672-2025.

Поступила: 09.05.26

Принята к печати: 27.05.26

## References

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
2. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
3. Ley B., Collard H.R., King T.E.J. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
4. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based

- guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
5. Nathan S.D., Noble P.W., Tudor R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (9): 875–880. DOI: 10.1164/rccm.200608-1153CC.
  6. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129 (3): 746–752. DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
  7. Avdeev S., Barbarash O., Valieva Z. et al. [2024 Clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2024; 29 (11): 6161. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161 (in Russian).
  8. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
  9. Shorr A.F., Wainright J.L., Cors C.S. et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (4): 715–721. DOI: 10.1183/09031936.00107206.
  10. Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 173–183. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295?ysclid=mpqr2fcoyh567710527> (in Russian).
  11. Kimura M., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013; 85 (6): 456–463. DOI: 10.1159/000345221.
  12. Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
  13. King C.S., Nathan S.D. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 72–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3.
  14. 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.
  15. Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M. et al. 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.
  16. Keir G.J., Wort S.J., Kokosi M. et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization. *Respirology.* 2018; 23 (7): 687–694. DOI: 10.1111/resp.13250.
  17. Huston J.H., Maron B.A., French J. et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (11): 1112–1121. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3345.
  18. Merlos P., Nunez J., Sanchis J. et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 562–567. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.04.009.
  19. Bax S., Bredy C., Kempny A. et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (2): 00124-2017. DOI: 10.1183/23120541.00124-2017.
  20. Guenther A., Tello S., Schoppe M.C. et al. Pulmonary hypertension drives prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the European IPF registry. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (20): 7352. DOI: 10.3390/jcm14207352.
  21. Diesler R., Turquier S., Reynaud-Gaubert M. et al. Prognostic factors in interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension: data from the HYPID cohort and the French Pulmonary Hypertension Registry. *Eur. Respir. J.* 2026; 2502233. DOI: 10.1183/13993003.02233-2025.
  22. Desai R., Katukuri N., Kanagala S.G. et al. Examining prevalence and predictors of pulmonary hypertension in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based analysis in the United States. 2024; 17 (1): 35–40. DOI: 10.25122/jml-2023-0324
  23. Kiely D.G., Wort S.J., Funes D. et al. Incidence and prevalence of pulmonary hypertension in chronic lung disease: insights from a retrospective cohort study using a UK nationwide health database. *BMJ Open.* 2026; 16 (2): 108228. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-108228.
  24. Nathan S.D., Chandel A., Wang Y. et al. Derivation and validation of a noninvasive prediction tool to identify pulmonary hypertension in patients with IPF: Evolution of the model FORD. *J. Hear Lung Transplant.* 2024; 43 (4): 547–553. DOI: 10.1016/j.healun.2023.11.005.
  25. Kim H.C., Chandel A., King C.S. et al. Performance of the FORD versus other available models for the noninvasive prediction of pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Lung.* 2025; 203 (1): 27. DOI: 10.1007/s00408-024-00783-2.
  26. Parikh R., O'Sullivan D., Farber H. The PH – ILD detection tool: external validation and use in patients with ILD. *Pulm. Circ.* 2023; 13 (3): e12273. DOI: 10.1002/pul2.12273.
  27. Cobra S.D.B., Rodrigues M.P., Melo F.X. De et al. Right ventricular dysfunction in patients with non-severe idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional prospective single-center study. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (2): 249–256. DOI: 10.1080/17476348.2021.1834856.
  28. Kreuter M., Ehlers-Tenenbaum S., Palmowski K. et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151425. DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.
  29. Jose A., Sood N., Elwing J.M. et al. Pulmonary hypertension associated with interstitial lung diseases. *Chest.* 2026; 169 (1): 220–229. DOI: 10.1016/j.chest.2025.07.4107.
  30. Nathan S.D., Kim H.C., King C.S. et al. Serial pulmonary hemodynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis listed for lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (6): 984–991. DOI: 10.1164/rccm.202411-2157OC.
  31. Rahaghi F.F., Kolaitis N.A., Adegunsoye A. et al. Screening strategies for pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease: a multidisciplinary Delphi study. *Chest.* 2022; 162 (1): 145–155. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.012.
  32. Shirahata T., Nardelli P., Jesudasan S. et al. Detection of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis using random forest models and automated measures of central computed tomography structures. *ERJ Open Res.* 2025; 11 (5): 01057-2024. DOI: 10.1183/23120541.01057-2024.
  33. Arvanitaki A., Diller G.P., Lawrence A. et al. Deep-learning networks accurately detect pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2026; 12 (2): 00672-2025. DOI: 10.1183/23120541.00672-2025.

Received: May 09, 2026

Accepted for publication: May 27, 2026

### Информация об авторах / Authors Information

**Прошкина Анна Александровна** – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: proshkina\_a\_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 4824-6732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)  
**Anna A. Proshkina**, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: proshkina\_a\_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 4824-6732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)

**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 (SPIN-код: 7722-8596; 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 Intensive Care and Respiratory Failure Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (SPIN-code: 7722-8596; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

**Неклюдова Галина Васильевна** — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии 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 лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova\_gala@mail.ru (SPIN-код: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Galina V. Neklyudova**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, 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, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova\_gala@mail.ru (SPIN-code: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Атаман Кирилл Сергеевич** — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: kiataman@yandex.ru (SPIN-код: 4465-9180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

**Kirill S. Ataman**, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: kiataman@yandex.ru (SPIN-code: 4465-9180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

**Жукова Дарья Олеговна** — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: dariazhukova0104@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1588-8798>)

**Daria O. Zhukova**, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of

Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: dariazhukova0104@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1588-8798>)

**Мержоева Замира Магомедовна** — к. м. н., начальник отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva\_z\_m@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Zamira M. Merzhoeva**, Candidate of Medicine, Head of the Department for Analysis of Personnel Policy and Monitoring of the Organization of Medical Care, National Medical Research Center for Pulmonology, 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva\_z\_m@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Гайнитдинова Вилия Вилевна** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru (SPIN-код: 9128-7119; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Viliya V. Gaynitdinova**, Doctor of Medicine, Professor of Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru (SPIN-code: 9128-7119; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

## Участие авторов

**Прошкина А.А.** — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

**Царева Н.А.** — редактирование текста

**Неклюдова Г.В.** — статистическая обработка

**Атаман К.С.** — обработка материала, написание текста

**Жукова Д.О.** — обработка материала, написание текста

**Мержоева З.М.** — редактирование текста

**Гайнитдинова В.В.** — концепция и дизайн исследования

**Авдеев С.Н.** — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта 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

**Proshkina A.A.** — collection and processing of the material, statistical processing, writing the text

**Tsareva N.A.** — editing the text

**Neklyudova G.V.** — statistical processing

**Ataman K.S.** — processing of the material, writing the text

**Zhukova D.O.** — processing of the material, writing the text

**Merzhoeva Z.M.** — editing the text

**Gaynitdinova V.V.** — the concept and design of the study

**Avdeev S.N.** — the concept and design of the study, approval of the final version of the article

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.

# Сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиотропия бромид в форме аэрозоля для ингаляций и порошкового ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: результаты клинического исследования

З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, И.В.Лещенко<sup>2-4</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> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>3</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, 22-го Партсъезда, 50
- <sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

## Резюме

Антимускариновый препарат продолжительного действия – М-холиноблокатор тиотропия бромид в клинической практике часто называется антихолинергическим средством. Высокое сродство к мускариновым рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Препараты, в которых в качестве активного вещества содержится тиотропия бромид (международное непатентованное наименование), успешно применяются в клинической практике около 20 лет, что подтверждает их клиническую эффективность и безопасность. Разработан новый способ ингаляционной доставки тиотропия бромида в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). **Целью** работы являлась демонстрация результатов открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препаратов тиотропия бромида: аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, ООО «Гротекс», Россия) – исследуемый препарат (ИП) в сравнении с препаратом Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) – препарат сравнения (ПС). **Материалы и методы.** Популяцию составляли отобранные в соответствии с критериями включения пациенты ( $n = 70$ ) с диагнозом ХОБЛ и среднетяжелой бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по данным постбронходилатационного теста –  $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ ; соотношение показателей ОФВ<sub>1</sub> / форсированная жизненная емкость легких  $< 70\%$ ). Пациенты, распределенные на 2 равные группы, получали терапию ИП и ПС. Фармакодинамическая эквивалентность оценивалась на основании статистического анализа (ANOVA) параметров легочного распределения (ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха) тиотропия бромида. **Заключение.** Оба препарата тиотропия бромида – ИП аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза в форме ДАИ и ПС – капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг – признаны фармакодинамически эквивалентными. У ИП в форме ДАИ установлен благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** тиотропия бромид, хроническая обструктивная болезнь легких, эквивалентность.

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

**Финансирование.** Исследование финансировалось Обществом с ограниченной ответственностью «Гротекс».

**Этическая экспертиза.** Клиническое исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, 2013), Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, требованиями российского законодательства. Протокол клинического исследования № SL\_340 и любые поправки, а также форма информированного согласия были утверждены и одобрены регуляторными органами и Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка № 298 от 18.01.22). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность главным исследователям В.Б.Шулькову (Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина”», Санкт-Петербург), В.В.Кадочниковой (Государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница», Ярославль), Н.В.Егоровой (Общество с ограниченной ответственностью «Энергия здоровья», Санкт-Петербург), Е.П.Дмитриковой (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Жуковская областная клиническая больница», Московская обл., Жуковский), А.А.Знахуренко (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург), Н.В.Кириченко (Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», Иваново), С.Г.Лазаревой (Общество с ограниченной ответственностью «АрсВитэ Северо-Запад», Санкт-Петербург) за участие и проведение клинического исследования.

© Айсанов З.Р., Лещенко И.В., 2026

Для цитирования: Айсанов З.Р., Лещенко И.В. Сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиотропия бромида в форме аэрозоля для ингаляций и порошкового ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: результаты клинического исследования. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 456–466. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-456-466

# Comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium bromide in the form of aerosol for inhalation and a powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a clinical study

Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>2-4</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> 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>3</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>4</sup> Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

## Abstract

Tiotropium bromide is a long-acting antimuscarinic drug that is often referred to as an anticholinergic in clinical practice. Its high affinity for muscarinic receptors and slow dissociation provide a pronounced and prolonged bronchodilatory effect in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Medications containing tiotropium bromide (international nonproprietary name) as the active ingredient have been successfully used in clinical practice for approximately 20 years, with their clinical efficacy and safety confirmed. A novel inhalation delivery of tiotropium bromide via metered-dose inhaler (MDI) has been developed. **Aim.** This paper presents the results of an open-label, randomized, crossover comparative study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of tiotropium bromide 9 µg/dose MDI (Bronpriva solopharm, Grotex LLC, Russia) and tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler (Spiriva®, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany). **Methods.** The study enrolled 70 eligible patients with a diagnosis of COPD with moderate bronchial obstruction (forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) in the post-bronchodilator test: 50% ≤ FEV<sub>1</sub> < 80%; FEV<sub>1</sub> / forced vital capacity (FVC) < 70%). Patients were randomized into 2 equal groups and received therapy with the tiotropium bromide 9 µg/dose and the tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler. Pharmacodynamic equivalence was measured based on statistical analysis (ANOVA) of pulmonary distribution parameters (FEV<sub>1</sub>, peak expiratory flow) of tiotropium bromide. **Conclusion.** Tiotropium bromide 9 µg/dose MDI and tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler were found to be pharmacodynamically equivalent. Tiotropium bromide delivered via MDI has a favorable safety profile.

**Key words:** tiotropium bromide, chronic obstructive pulmonary disease, equivalence.

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

**Funding.** The study was funded by Grotex Limited Liability Company.

**Ethical review.** The clinical study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonization, the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki (Fortaleza, 2013), European Union Directive 2001/20/EC, and Russian legislation. The clinical trial protocol No.SL\_340 and any amendments, as well as the informed consent form, were approved and cleared by the regulatory authorities and the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract No.298 dated 18.01.22). Written informed consent for publication was obtained from each patient.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the principal investigators V.B.Shunkov (Private Healthcare Institution “RZhd-Medicine Clinical Hospital”, St. Petersburg), V.V.Kadochnikova (State Budgetary Clinical Healthcare Institution of the Yaroslavl Region “Central City Hospital”, Yaroslavl), N.V.Egorova (Limited Liability Company “Energy of Health”, St. Petersburg), E.P.Dmitrikova (State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Zhukovskaya Regional Clinical Hospital”, Moscow Region, Zhukovskiy), A.A.Znakhurenko (Limited Liability Company “Eco-Safety Medical Center”, St. Petersburg), N.V.Kirichenko (Regional Budgetary Healthcare Institution “Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaevy”, Ivanovo), S.G.Lazareva (Limited Liability Company “ArsVite Severo-Zapad”, St. Petersburg) for their participation and for conducting the clinical trial.

© Aisanov Z.R., Leshchenko I.V., 2026

For citation: Aisanov Z.R., Leshchenko I.V. Comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium bromide in the form of aerosol for inhalation and a powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a clinical study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 456–466 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-456-466

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, которую можно предотвратить и лечить. ХОБЛ является основной причиной хронической заболеваемости и смертности во всем мире — многие люди страдают от этого заболевания годами и умирают преждевременно от него или его осложнений. В глобальном масштабе прогнозируется увеличение бремени ХОБЛ в ближайшие десятилетия

из-за постоянного воздействия факторов риска ХОБЛ и старения населения [1].

Бронходилататоры являются основным методом фармакологического лечения ХОБЛ [1, 2]. Согласно критериям Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2026), после начала лечения рекомендуются регулярный осмотр пациентов, оценка техники

использования ингалятора и соблюдения режима лечения, а также применение немедикаментозных подходов и корректировка лечения по мере необходимости [1].

Тиотропия бромид (международное непатентованное наименование) – ингаляционный антимускариновый бронходилататор длительного действия, получивший регистрационное удостоверение для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы. По результатам обзора клинических исследований подтвержден благоприятный профиль эффективности и безопасности препаратов тиотропия бромид [3, 4].

Целью исследования являлась оценка легочного распределения и фармакокинетический параметр  $C_{\text{trough}}$  (концентрация тиотропия бромид до приема очередной дозы препарата при многократном введении лекарственного средства) лекарственного препарата тиотропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированной, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, ООО «Гротекс», Россия) – исследуемый препарат (ИП) в сравнении с препаратом Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) – препарат сравнения (ПС).

## Материалы и методы

Данное клиническое исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (*International Council for Harmonization Good Clinical Practice – ICH GCP*), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форгалеза, 2013), Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол клинического исследования № SL\_340 и любые поправки, а также форма информированного согласия были утверждены и одобрены регуляторными органами и Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка № 298 от 18.01.22). Исследование проводилось в период с 12.09.22 по 26.08.23 на базе 7 исследовательских центров, обладающих лицензией на осуществление медицинской деятельности на территории Российской Федерации.

В соответствии с документом «Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов для медицинского применения в отношении референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения, в регистрационных досье на которые имеются результаты исследований биоэквивалентности или исследований терапевтической эквивалентности по отношению к референтному лекарственному препарату», референтными к тиотропия бромиду являются препараты Спирива® и Спирива® Респимат®. В связи с тем, что первым зарегистрированным в Российской Федерации препаратом был Спирива®, а также при том, что твердые частицы у ИП, как у порошка (не раствор), препаратом сравнения (ПС) был выбран Спирива®.

Популяцию исследования составили пациенты мужского и женского пола ( $n = 70$ ) в возрасте 29–65 лет.

Для исследования эквивалентности у пациентов целевой популяции предполагался многократный прием сравниваемых препаратов в следующих дозах:

- ИП – по 2 ингаляции (9 мкг на 1 ингаляцию) 1 раз в сутки утром (с 7:00 до 10:00) в течение 4 нед.
- ПС – по 1 капсуле (18 мкг на 1 ингаляцию) 1 раз в сутки утром (с 7:00 до 10:00) в течение 4 нед.

В рамках исследования было предусмотрено 8 визитов, при которых осуществлялось внесение данных в электронные индивидуальные регистрационные карты. Клиническое исследование состояло из следующих периодов:

- скрининг и отмывка ( $\leq 14$  дней);
- 2 периода применения ИП и ПС (28 суток);
- период постнаблюдения (14 дней).

Общая продолжительность исследования для 1 пациента составила не более 83 дней.

*Критерии включения в исследование:*

- отсутствие терапии ХОБЛ или применения препаратов для лечения ХОБЛ в стабильных дозах в течение  $\geq 6$  нед. до скрининга (пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в низких дозах ( $\leq 10$  мг преднизолона или его эквивалента в день), ингаляционные ГКС, муколитические препараты (не содержащие бронходилататоров), антигистаминные препараты, антилейкотриены, ингаляционные длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты – ДДБА);
- способность правильно выполнять технику ингаляций препаратов исследования;
- ХОБЛ среднетяжелой бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )) в постбронходилатационном тесте –  $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ ; соотношение  $ОФВ_1$  / форсированная жизненная емкость легких  $< 70\%$ );
- индекс курения  $> 10$  пачко-лет;
- отсутствие обострения ХОБЛ, при котором требуется изменение терапии, в течение 4 нед. до визита скрининга.

*Критерии исключения:*

- отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, в т. ч. повышенная чувствительность к атропину, его производным (ипратропия бромид, окситропия бромид), другим компонентам, входящим в состав ИП и ПС;
- глаукома;
- гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря;
- муковисцидоз, бронхоэктазы, пневмокониоз или другие ограничения вентиляции легких в анамнезе и респираторные заболевания и / или обострение ХОБЛ на момент визита скрининга;
- госпитализация по причине ХОБЛ или пневмонии менее чем за 3 мес. до скрининга;
- бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема или дерматит в стадии обострения;
- туберкулез легких;
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед. до скрининга, лабораторно подтвержден-

ная коронавирусная инфекция среднетяжелого или тяжелого течения, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), в анамнезе;

- хроническая сердечная недостаточность III–IV степени;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- нестабильная стенокардия;
- нестабильная или впервые диагностированная аритмия;
- тахикардия, ишемическая болезнь сердца, миокардит;
- инфаркт миокарда, инсульт или тромбоэмболия в течение 6 мес. до включения в исследование;
- наличие иных противопоказаний к назначению ИП и ПС;
- пациенты, получающие терапию  $\beta$ -адреноблокаторами в течение 1 нед. до визита скрининга и нуждающиеся в их применении (за исключением кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов при их применении в течение  $\geq 2$  мес. до скрининга и при условии стабильного режима их приема в ходе клинического исследования);
- применение ингаляционных М-холиноблокаторов длительного действия, ДДБА, производных ксантина менее чем за 2 нед. до скрининга;
- потребность в чрезмерном использовании короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов.

Пациенты были распределены на 2 равные группы:

- 1-ю группу ( $n = 35$ ) составили больные, которые в I периоде получали ИП, а во II периоде – ПС;
- 2-ю группу ( $n = 35$ ) – пациенты, которые в I периоде получали ПС, а во II периоде – ИП.

Статистически значимых различий по демографическим и антропометрическим характеристикам между группами не выявлено. По результатам сравнительной оценки лабораторных и инструментальных показателей не были установлены статистически значимые различия между анализируемыми группами.

**Критерии оценки.** Для оценки системного действия и накопления препарата изучен фармакокинетический параметр  $C_{\text{trough}}$ , отражающий концентрацию препарата в крови у каждого пациента перед приемом очередной дозы ИП и ПС. Отбор образцов крови для изучения фармакокинетики проводился на каждом визите в исследовательский центр до приема ИП и ПС. Параметр  $C_{\text{trough}}$  был определен в заданные временные точки:

- $C_{\text{trough } 14}$  – концентрация тиотропия бромиды до приема очередной дозы препарата в День 14 при многократном введении лекарственного средства;
- $C_{\text{trough } 28}$  – концентрация тиотропия бромиды до приема очередной дозы препарата в День 28 при многократном введении лекарственного средства.

Концентрации тиотропия бромиды определялись во всех соответствующих образцах плазмы при помощи валидированного аналитического метода с нижним пределом количественного определения 0,2 пг / мл.

Учитывая крайне низкие концентрации и высокую внутрииндивидуальную вариабельность препаратов, обусловленную путем и способом введения, эквивалентность оценивалась на основании пара-

метров фармакодинамики, а не фармакокинетики. Оценка фармакодинамики (легочного распределения препарата) проводилась методом определения эквивалентности показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха – ПСВ). Для каждого пациента были рассчитаны следующие фармакодинамические параметры:

- $C_{\text{max}}$  (ОФВ<sub>1</sub>) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения;
- $C_{\text{max}}$  (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения;
- $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>) – площадь под фармакокинетической кривой «ОФВ<sub>1</sub> – время»;
- $AUC_{0-t}$  (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время».

Оценка легочного распределения исследуемых препаратов проводилась методом определения эквивалентности показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ):

- до и через 15 мин после применения 400 мкг салбутамола при скрининге;
- за 10 мин до и через 20, 60 мин, 2, 3, 4, 5, 6 ч после ингаляции ИП и ПС в День 28.

Эквивалентность препаратов оценивалась на основании параметров фармакодинамики. Использованная в исследовании процедура оценки эквивалентности заключалась в расчете 90%-ных доверительных интервалов (ДИ) для логарифмически преобразованных значений  $C_{\text{max}}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $C_{\text{max}}$  (ПСВ),  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) ИП минус логарифмически преобразованные значения  $C_{\text{max}}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $C_{\text{max}}$  (ПСВ),  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) ПС и сравнении этих интервалов с допустимыми пределами, составляющими для  $C_{\text{max}}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $C_{\text{max}}$  (ПСВ),  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) 0,80–1,25 (80,00–125,00 %).

Изучаемые препараты признавались терапевтически эквивалентными в случае, если рассчитанные ДИ находились в указанных допустимых пределах. Кроме того, в рамках исследования проведена оценка параметров безопасности ПС и ИП и частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при приеме каждого лекарственного препарата. Анализ безопасности проведен на популяции безопасности, т. е. у пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ИП и ПС, и для которых есть оценка состояния и / или НЯ хотя бы для 1 временной точки после введения.

**Критериями безопасности** являлись:

- субъективные параметры (жалобы, изменение самочувствия);
- объективные данные (физикальный осмотр, основные жизненно важные показатели (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела), электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторные показатели). Любое отклонение лабораторного показателя от нормы будет представлять собой НЯ;
- частота развития НЯ.

Оценка лабораторных и инструментальных показателей безопасности (общий и биохимический

анализ крови, общий анализ мочи, параметры физического осмотра, измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, ЭКГ) проводилась при скрининге и на каждом этапе исследования в соответствии со схемой проведения процедур, представленной в протоколе исследования.

Профиль переносимости ИП и ПС оценивался по доле пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ / серьезных НЯ.

**Статистические методы.** Для оценки фармакокинетических параметров и статистической обработки данных использовалось программное обеспечение *Phoenix WinNonlin* 8.1, соответствующее задачам фармакокинетического и статистического анализа.

Для представления фармакодинамических параметров были рассчитаны и приведены следующие параметры описательной статистики:

- арифметическое среднее (M);
- геометрическое среднее (GM);
- стандартное отклонение (SD);
- коэффициент вариации (CV);
- медиана (Me);
- минимальное (*min*), максимальное (*max*) значения.

Параметры  $C_{\max}$  (ОФВ<sub>1</sub>) и  $C_{\max}$  (ПСВ) получали как максимальное значение из отношений представленных показателей легочного распределения переменных через 20 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ч к исходному значению, полученному за 10 мин до ингаляции ИП и ПС, в Дни 28 и 56.

В пределах длительности наблюдений площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-t}$ ) рассчитывалась методом трапеций (*linear-up / log-down*). Все

расчеты, подготовка к представлению данных в виде таблиц и графиков проводились с помощью компьютерных программ *Statistica* 10.0, R 4.1.1 (*Package "bear"* 2.9.0) и *Microsoft Office Excel* 2013. Пакет "bear" полностью валидирован относительно современного коммерческого программного обеспечения *WinNonlin*. Оценка нетрансформированных фармакодинамических показателей была проведена в зависимости от близости распределения изучаемых признаков к нормальному. Для определения нормальности использовался W-критерий Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ фармакодинамических параметров проводился с помощью непараметрического теста Уилкоксона для парных выборок и критерия Стьюдента для зависимых выборок (*t-test for dependent samples*) при нормальном распределении (нетрансформированные данные, двусторонний тест). Дисперсионный анализ (ANOVA) проводился в предположении о логнормальном распределении фармакодинамических параметров  $C_{\max}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $C_{\max}$  (ПСВ),  $AUC_{0-t}$  (ПСВ); логарифмическое преобразование данных осуществлялось по натуральному логарифму (ln).

## Результаты

### Оценка фармакокинетики

Проведен расчет фармакокинетических параметров для каждого пациента, включенного в популяцию фармакокинетики. На рис. 1 представлены усредненные фармакокинетические кривые тиотропия бромида в плазме крови пациентов после приема ИП и ПС в линейном масштабе.

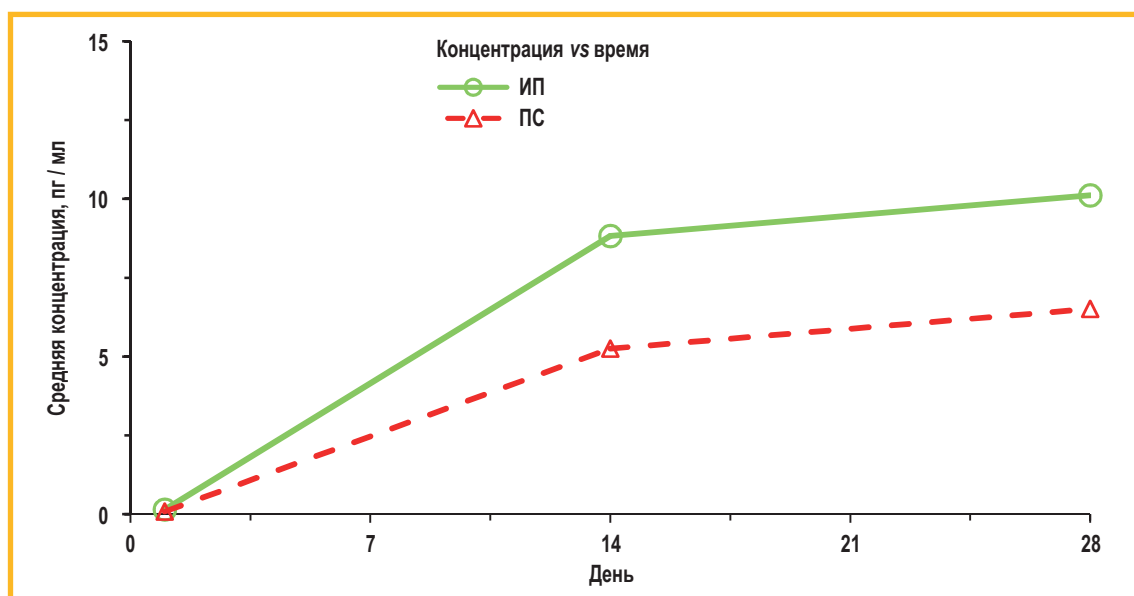


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые тиотропия бромида в образцах плазмы крови пациентов после многократного приема препаратов исследования (график в линейном масштабе)

Примечание: ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения; по оси OX представлены дни приема препарата, по оси OY – средние арифметические остаточные концентрации (пг / мл). Периоды исследования совмещены для удобства сравнения (День 42 периода 2 соответствует Дню 14 периода 1, День 56 периода 2 соответствует Дню 28 периода 1).

Figure 1. Averaged pharmacokinetic curves of tiotropium in patient plasma samples after multiple dosing (linear scale graph). The green graph represents the study drug and the red graph represents the comparator.

Note: The OX axis represents days of administration, and the OY axis represents mean residual concentrations (pg/mL). The study periods are combined for ease of comparison (Day 42 of period 2 corresponds to Day 14 of period 1, Day 56 of period 2 corresponds to Day 28 of period 1).

Среднее арифметическое остаточной концентрации в День 14 ( $C_{\text{trough } 14}$ ) для ИП и ПС составило  $8,828 \pm 12,83$  и  $5,257 \pm 15,88$  пг / мл, а в День 28 –  $10,11 \pm 21,07$  и  $6,511 \pm 14,49$  пг / мл соответственно. Значения остаточных концентраций варьировались в широком диапазоне, коэффициенты вариации составили 145,3–302,1 %; отношения средних арифметических (ИП и ПС) в День 14 и День 28 – 167,9 и 155,3 % соответственно.

Различия  $Me$  для  $C_{\text{trough}}$  были менее значительны: 2,147 и 1,918 пг / мл для ИП vs 2,246 и 2,143 пг / мл – для ПС. По данным анализа остаточных концентраций  $C_{\text{trough } 14}$  и  $C_{\text{trough } 28}$  в День 14 и День 28 раздельно для ИП и ПС показано, что остаточные концентрации были стабильны между Днями 14 и 28 за исключением 3 аутлаеров с резко выделяющимися остаточными концентрациями.

### Оценка фармакодинамики

Обобщенные основные фармакодинамические параметры пациентов после введения ИП и ПС представлены в табл. 1.

Фармакодинамические профили сравниваемых препаратов существенно не различались в линейных координатах и логарифмически преобразованных значениях.

По данным анализа обобщенных абсолютных значений показателя  $ОФВ_1$ , используемых для рас-

чета  $AUC_{0-t}$ , в группах ИП и ПС установлен незначительный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 26,92–27,69 и 26,91–28,52 % соответственно, что свидетельствовало об относительно низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей.

Далее представлены усредненные значения изменения абсолютных значений параметра  $ОФВ_1$  во времени после приема изучаемых препаратов (рис. 2).

По результатам анализа обобщенных относительных значений показателя  $ОФВ_1$ , используемых для получения  $C_{\text{max}}$  в группах ИП и ПС установлен незначительный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 8,67–18,07 и 8,69–12,53 % соответственно, что свидетельствовало о низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей.

По данным анализа обобщенных абсолютных значений показателя ПСВ, используемых для расчета  $AUC_{0-t}$ , в исследуемых группах установлен незначительно выраженный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 35,1–40,7 и 33,8–37,4 % соответственно, что свидетельствовало об относительно низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей. На рис. 3 представлены усредненные значения изме-

**Таблица 1**  
Обобщенные основные фармакодинамические параметры после приема тiotропия бромида (исследуемого препарата и препарата сравнения)

**Table 1**  
Summary of the main pharmacodynamic parameters after administration of the study drug tiotropium bromide and the comparator drug

Фармакокинетические параметры в группах	Статистические показатели								p
	n	M	GM	SD	CV, %	Me	min	max	
<b><math>C_{\text{max}}</math> (<math>ОФВ_1</math>), отн. ед.:</b>									
• ИП	69	1,15	1,14	0,19	16,33	1,14	0,90	2,45	0,420*
• ПС	68	1,14	1,13	0,12	10,31	1,11	0,95	1,54	
<b><math>C_{\text{max}}</math> (ПСВ), отн. ед.:</b>									
• ИП	69	1,21	1,20	0,23	19,10	1,16	0,95	2,22	0,540*
• ПС	68	1,20	1,19	0,20	16,28	1,16	0,91	1,91	
<b><math>AUC_{0-t}</math> (<math>ОФВ_1</math>), л × ч:</b>									
• ИП	69	6,27	6,25	0,56	8,92	6,24	4,75	8,00	0,561**
• ПС	68	6,19	6,12	0,81	13,12	6,14	2,08	8,40	
<b><math>AUC_{0-t}</math> (ПСВ), л × ч / мин:</b>									
• ИП	69	1 753,60	1 650,60	622,60	35,50	1 654,50	697,90	3 673,90	0,626**
• ПС	68	1 776,40	1 669,40	641,00	36,10	1 727,60	660,50	3 941,80	

Примечание: M – арифметическое среднее; GM – геометрическое среднее; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; Me – медиана; min – минимальное значение; max – максимальное значение;  $C_{\text{max}}$  ( $ОФВ_1$ ) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения;  $C_{\text{max}}$  (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения;  $AUC_{0-t}$  ( $ОФВ_1$ ) – площадь под фармакокинетической кривой « $ОФВ_1$  – время»;  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время»;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения; AUC – площадь под фармакокинетической кривой; ПСВ – пиковая скорость выдоха; p-значение при сравнении групп исследуемого препарата и препарата сравнения при использовании: \* – непараметрического теста Уилкоксона, \*\* – критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Note: The p-values for comparisons between the study drug and the comparator were calculated using: \*, nonparametric Wilcoxon test, \*\*, Student's t-test for dependent samples.

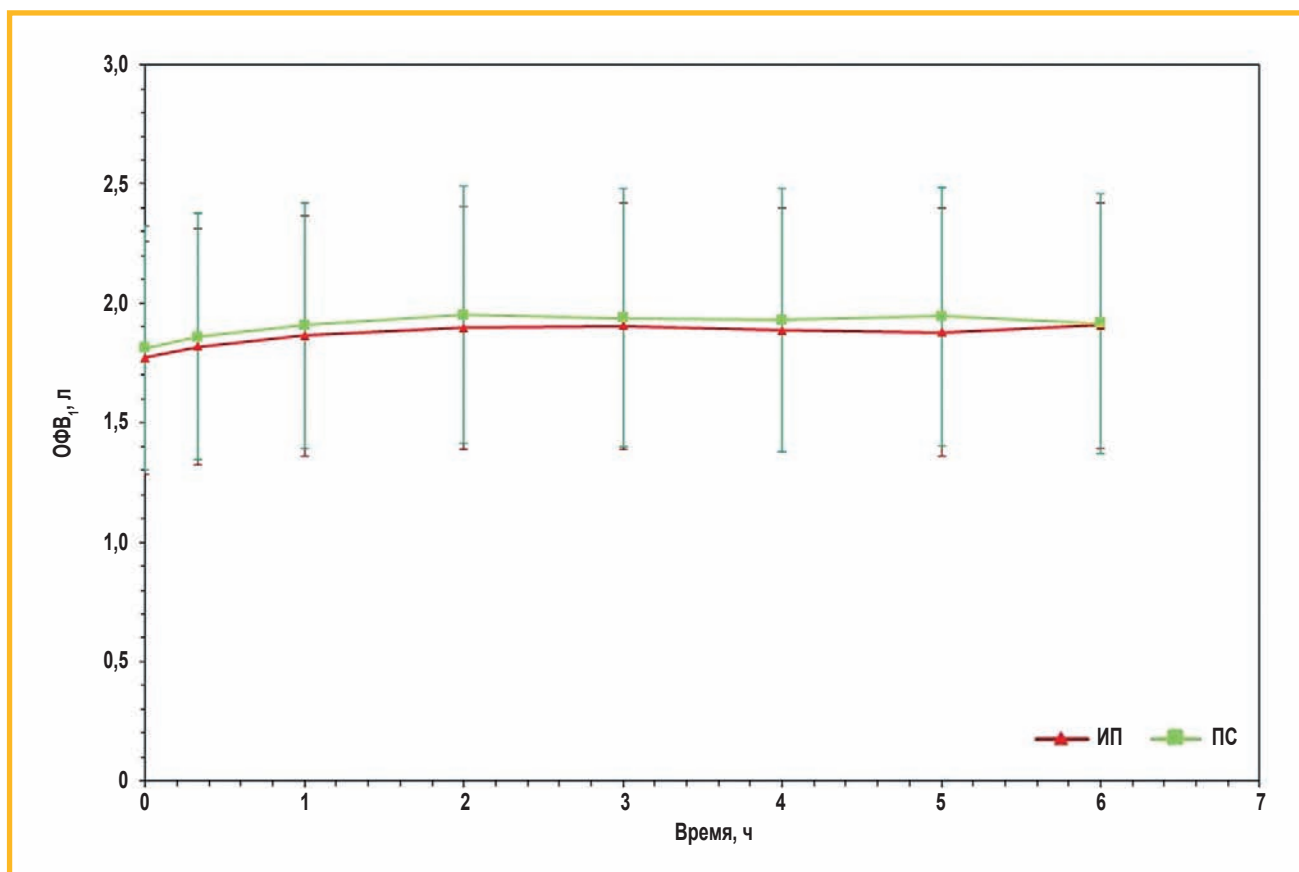


Рис. 2. График усредненных ( $M \pm SD$ ) фармакодинамических профилей (в линейных координатах) абсолютных значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов после приема исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения. Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения.

Figure 2. Averaged ( $M \pm SD$ ) pharmacodynamic profiles (in linear coordinates) showing absolute forced expiratory volume in 1 second in after administration of the study drug and the comparator drug

нения абсолютных значений параметра ПСВ во времени на линейной шкале после приема изучаемых препаратов.

По данным сравнительного анализа фармакодинамических параметров ИП и ПС показано, что  $p$ -значения для всех изучаемых показателей были  $> 0,05$ , что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними. Установленный 90%-ный ДИ для  $C_{max}$  (ОФВ<sub>1</sub>) составил 98,21–103,92 % (отношение средних – 101,02 %), для  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>) – 96,43–102,67 % (отношение средних – 99,50 %), для  $C_{max}$  (ПСВ) – 96,55–105,18 % (отношение средних – 100,77 %), для  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) – 95,39–102,95 % (отношение средних – 99,05 %).

Полученные ДИ фармакодинамических параметров для  $C_{max}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>),  $C_{max}$  (ПСВ),  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) составляют пределы, установленные руководящими документами и Протоколом, что говорит об эквивалентности изучаемых препаратов (табл. 2).

Установлен благоприятный профиль безопасности ИП. Основанием послужило отсутствие достоверных различий жизненно важных показателей (систолическое АД, диастолическое АД, ЧСС, ЧДД и температура тела), параметров инструментальных (ЭКГ) и лабораторных исследований (общий, биохимический анализ крови и общий анализ мочи) в течение всего

исследования по сравнению с исходными данными на скрининге, а также в сравнении между группами пациентов в течение всего исследования.

## Обсуждение

В ходе проведенного клинического исследования сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики (легочного распределения препарата) и безопасности ИП и ПС у пациентов с ХОБЛ была оценена фармакодинамическая эквивалентность ИП и ПС на основании статистического анализа (ANOVA) параметров легочного распределения (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) тиотропия бромид. Клиническое исследование III фазы проводилось с целью регистрации в Российской Федерации лекарственного препарата с тиотропия бромидом в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ).

Ингаляционные лекарственные средства, рекомендованные для поддерживающего лечения ХОБЛ, включают в себя препараты 3 классов:

- длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП);
- ДДБА;
- ингаляционные ГКС.

Указанные препараты используются в клинической практике как в виде монотерапии, так и в составе двойных и тройных комбинаций [1, 5].

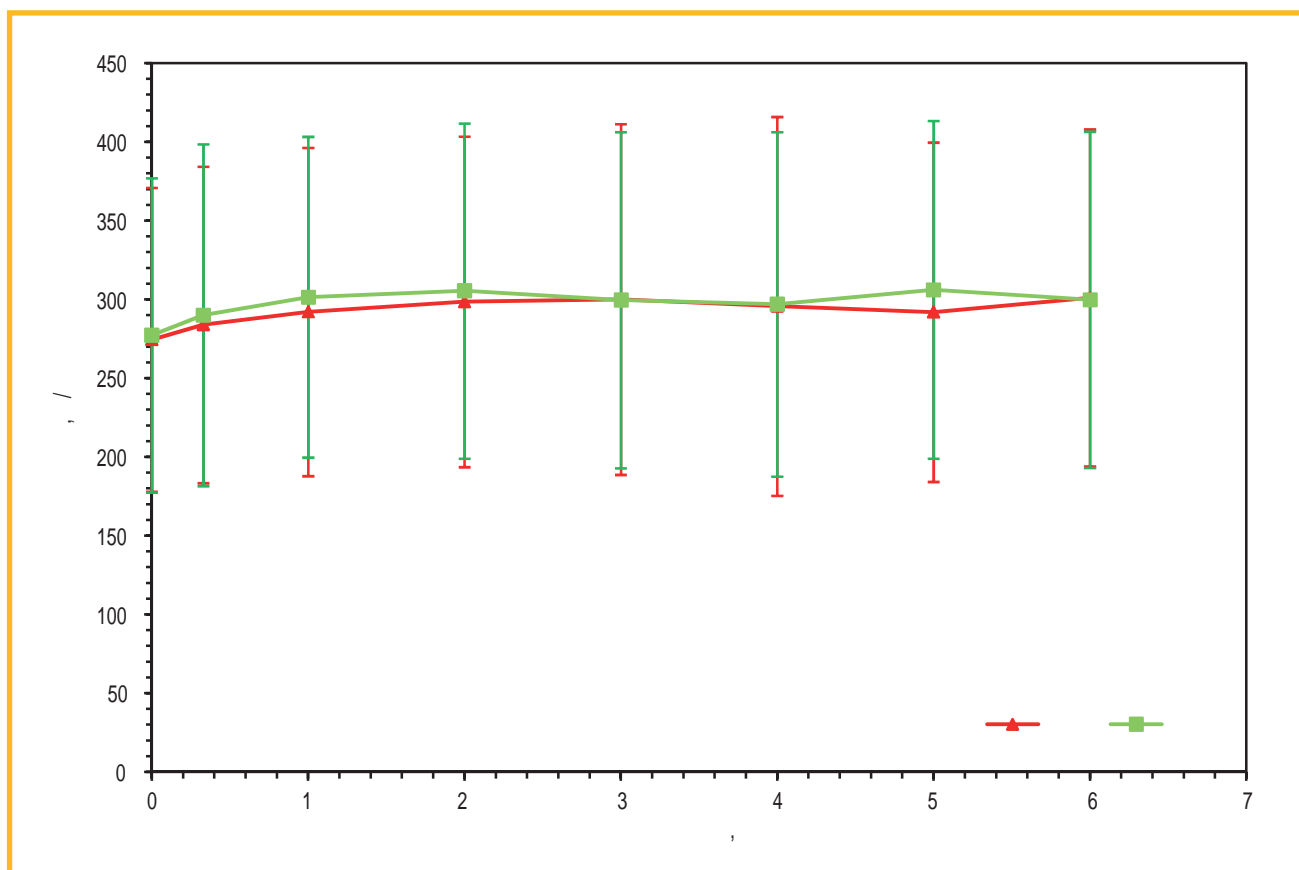


Рис. 3. График усредненных ( $M \pm SD$ ) фармакодинамических профилей (в линейных координатах) абсолютных значений пиковой скорости выдоха у пациентов после приема исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения  
Примечание ПСВ – пиковая скорость выдоха; ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения.

Figure 3. Averaged ( $M \pm SD$ ) pharmacodynamic profiles (in linear coordinates) showing absolute peak expiratory flow rate after administration of the study drug and the comparator drug

Таблица 2

Статистические критерии, использованные для оценки эквивалентности исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения, и результаты этой оценки (для логарифмически преобразованных значений)

Table 2

Statistical criteria used to assess the equivalence of the study drug tiotropium bromide and the comparator drug and the results of this assessment (for log-transformed values)

Параметр, %	GM, значения $\mu T / \mu R$	CV <sub>Intra</sub>	90%-ный ДИ, min-max	Критерий эквивалентности	
$C_{max}$ (ОФВ <sub>1</sub> )	101,02	9,91	98,21–103,92	80–125	Выполнен
$AUC_{0-t}$ (ОФВ <sub>1</sub> )	99,50	10,99	96,43–102,67	80–125	Выполнен
$C_{max}$ (ПСВ)	100,77	15,05	96,55–105,18	80–125	Выполнен
$AUC_{0-t}$ (ПСВ)	99,05	13,21	95,39–102,95	80–125	Выполнен

Примечание: GM – геометрическое среднее; CV<sub>Intra</sub> – коэффициент внутриндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха;  $C_{max}$  (ОФВ<sub>1</sub>) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения;  $C_{max}$  (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения;  $AUC_{0-t}$  (ОФВ<sub>1</sub>) – площадь под фармакокинетической кривой «ОФВ<sub>1</sub> – время»;  $AUC_{0-t}$  (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время».

Возможность монотерапии ДДАХП при ХОБЛ, безусловно, существует и может быть целесообразной для отдельных пациентов. ДДАХП следует использовать в качестве препарата первой линии у пациентов с ХОБЛ без обострений в анамнезе, с невыраженными симптомами, при которых требуется регулярное лечение, поскольку они обеспечивают больший контроль над симптомами, чем ДДБА, улучшение функции лег-

ких и переносимости физических нагрузок, качества жизни и снижение числа обострений ХОБЛ [1, 6].

Тиотропия бромид занимает особое место среди ДДАХП. У пациентов с ХОБЛ применение тиотропия бромид связано со значительными преимуществами в замедлении прогрессирования заболевания [7, 8]. При назначении тиотропия бромид значительно снижается число случаев госпитализации, связанных

с обострением ХОБЛ, и увеличивается время до момента первой госпитализации. Также было показано, что тиотропия бромид приводит к стойкому улучшению ОФВ<sub>1</sub> после применения в течение 4 лет без изменения темпов ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub>. Кроме того, во время лечения наблюдается снижение риска смерти на 16 % [9, 10].

Первоначально тиотропия бромид был доступен в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ), позднее стал доступен в виде ДАИ (*soft mist*, система Респимат®) [11, 12].

Основные проблемы использования ингаляционных устройств заключаются в осаждении аэрозольных частиц в ротоглоточной области и верхних дыхательных путях, а также в отсутствии координации между активацией устройства и вдохом из-за недостаточного обучения пациента правильной технике ингаляции [13].

Препараты в форме ДПИ отличаются сравнительно невысокой биодоступностью. Респираторная фракция порошков для ингаляций в значительной степени зависит от динамики вдоха пациента, поскольку для данной формы выпуска вдыхаемый воздух является единственной движущей силой для извлечения препарата [14]. ДПИ выбирают в случаях, когда пациент может делать сильный и глубокий вдох [1].

Достоинствами ДАИ является их удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость. Высвобождаемая из ДАИ доза препарата хорошо воспроизводима. К тому же при ингаляции через ДАИ от больного требуется существенно меньшая ПСВ в отличие от ДПИ [15, 16].

Используемая механическая энергия в ингаляторе Респимат® создает мелкодисперсный, медленно движущийся туман, что позволяет доставить дозу лекарственного препарата независимо от инспираторных усилий пациента [16], при этом требуются минимально скоординированные нажатие и вдох [17–20].

Ингаляционные средства отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, которое часто и определяет выбор конкретного препарата. Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в т. ч. удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки. Согласно критериям GOLD (2026), у пациентов с сохраняющимися симптомами или ограничениями в повседневной деятельности, несмотря на монотерапию бронходилататорами, следует проверять соблюдение режима лечения и правильную технику ингаляции. Совместное с пациентом принятие решения при выборе ингаляционного устройства является предпочтительным [1].

Таким образом, при использовании ИП, доступного для пациентов с ХОБЛ в России в форме ДАИ, следует ожидать расширения возможностей как у пациентов, так и у практикующих врачей при выборе подходящего ингаляционного устройства для конкретного пациента в зависимости от его когнитивных и физических способностей для достижения наилучшего терапевтического результата.

## Заключение

По результатам проведенного рандомизированного многоцентрового клинического исследования по сравнительной фармакокинетики, фармакодинамике и безопасности у пациентов с ХОБЛ показано, что препараты тиотропия бромид – аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, аэрозоль для ингаляций, ООО «Гротекс», Россия) и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) являются фармакодинамически эквивалентными. У препарата тиотропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированный, был установлен благоприятный профиль безопасности.

## Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Report 2026. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV.pdf) [Accessed: March 30, 2026].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
3. Kerstjens H.A., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir. Med.* 2016; 117: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
4. Anzueto A., Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 199. DOI: 10.1186/s12931-020-01407-y.
5. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025; 1 (2): 5–16. DOI: 10.17116/respmed202510215.
6. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Лещенко И.В., Белевский А.С. Новый алгоритм начальной и последующей терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (1): 95–106. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-95-106.
7. Burkes R.M., Panos R.G. Ultra long-acting  $\beta$ -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Exp. Pharmacol.* 2020; 12: 589–602. DOI: 10.2147/jep.s259328.
8. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
9. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 117–125. DOI: 10.2147/COPD.S28576.
10. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125 (1): 249–259. DOI: 10.1378/chest.125.1.249.
11. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
12. Voshaar T., Lapidus R., Maleki-Yazdi R. et al. A randomized study of tiotropium Respimat soft mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.009.
13. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat soft mist inhaler or Handi-Haler in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (4): 559–565. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699972/> [Accessed: April 01, 2026].
14. Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med. Devices (Auckl.)*. 2015; 8: 131–139. DOI: 10.2147/MDER.S48888.

15. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*. 2002; (5): 255. Доступно на: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Ustroystva\\_dostavki\\_ingalyacionnykh\\_preparatov\\_ispolzuemye\\_pri\\_terapii\\_zabolevaniy\\_dykhatelynykh\\_putey/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnykh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dykhatelynykh_putey/) [Дата обращения: 01.04.26].
16. Архипов В.В. Средства доставки препаратов для больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2019; (2): 12–17. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_2\\_2019\\_12.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_12.pdf) [Дата обращения: 30.03.26].
17. Rogliani P., Calzetta L., Coppola A. et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir. Med.* 2017; 124: 6–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.006.
18. Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108601. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108601.
19. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat soft mist inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004; 283 (1-2): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.018.
20. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–82. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
7. Burkes R.M., Panos R.G. Ultra long-acting  $\beta$ -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Exp. Pharmacol.* 2020; 12: 589–602. DOI: 10.2147/jep.s259328.
8. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
9. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 117–125. DOI: 10.2147/COPD.S28576.
10. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125 (1): 249–259. DOI: 10.1378/chest.125.1.249.
11. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
12. Voshaar T., Lapidus R., Maleki-Yazdi R. et al. A randomized study of tiotropium Respimat soft mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.009.
13. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat soft mist inhaler or Handi-Haler in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (4): 559–565. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699972/> [Accessed: April 01, 2026].
14. Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med. Devices (Auckl.)*. 2015; 8: 131–139. DOI: 10.2147/MDER.S48888.
15. Avdeev S.N. [Devices for delivering inhaled drugs used in the treatment of respiratory diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; (5): 255. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Ustroystva\\_dostavki\\_ingalyacionnykh\\_preparatov\\_ispolzuemye\\_pri\\_terapii\\_zabolevaniy\\_dykhatelynykh\\_putey/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnykh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dykhatelynykh_putey/) [Accessed: April 01, 2026] (in Russian).

Поступила: 03.04.26  
Принята к печати: 24.04.26

## References

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Report 2026. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV.pdf) [Accessed: March 30, 2026].
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
3. Kerstjens H.A., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir. Med.* 2016; 117: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
4. Anzueto A., Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 199. DOI: 10.1186/s12931-020-01407-y.
5. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina*. 2025; 1 (2): 5–16. DOI: 10.17116/respmed202510215 (in Russian).
6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Leshchenko I.V., Belevskiy A.S. [New algorithm for initial and subsequent therapy of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (1): 95–106. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-95-106 (in Russian).
17. Rogliani P., Calzetta L., Coppola A. et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir. Med.* 2017; 124: 6–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.006.
18. Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108601. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108601.
19. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat soft mist inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004; 283 (1-2): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.018.
20. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–82. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.

Received: April 03, 2026  
Accepted for publication: April 24, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор, 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 (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; 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.Pirogova Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Лешченко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела 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-код: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthi-siology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthi-siology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthi-siology, 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>)

#### Участие авторов

**Айсанов З.Р.** – написание и редактирование статьи (50 %)

**Лещенко И.В.** – написание и редактирование статьи (50 %)

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-анали-тической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Aisanov Z.R.** – writing and editing the text (50%)

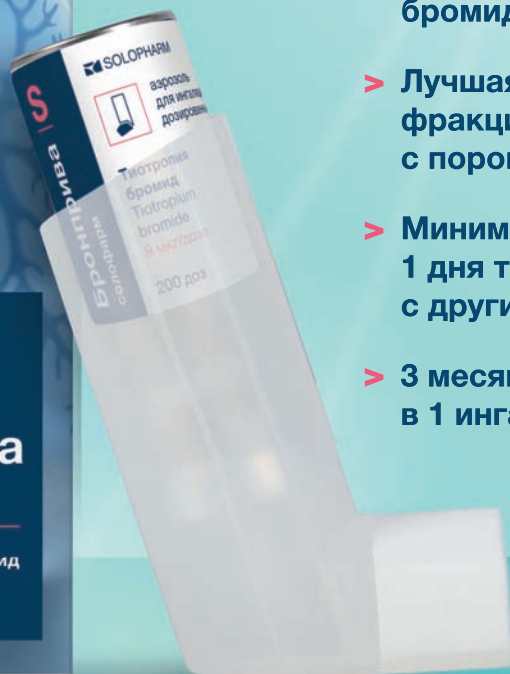
**Leshchenko I.V.** – editing the text; final conclusions, final approval for publi-cation of the manuscript (50%)

Both authors made significant contributions to the research and analysis during the preparation of this article, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Бронприва солофарм

# S

тиотропия бромид 9 мкг/доза<sup>1</sup>



- > Единственный тиотропия бромид в форме ДАИ<sup>2</sup>
- > Лучшая респирабельная фракция по сравнению с порошковыми ингаляторами<sup>3</sup>
- > Минимальная стоимость 1 дня терапии по сравнению с другими формами выпуска<sup>1\*</sup>
- > 3 месяца терапии в 1 ингаляторе<sup>\*\*</sup>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

\*Расчет стоимости дозировки за 1 день применения ЛП с МНН тиотропия бромид по данным IQVIA о среднезвешенных ценах на ноябрь 2025 г

\*\*Расчет согласно данным по рекомендуемой дозе из ИМП ЛП препаратов с МНН тиотропия бромид, доступных на рынке РФ на 01.03.2026 (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

1. Листок-вкладыш лекарственного препарата Бронприва солофарм ЛП-№(006731)-(РГ-РУ)-020924

2. Согласно данным [grls.rosminzdrav.ru](https://grls.rosminzdrav.ru) от 19.01.2026 по МНН тиотропия бромид, доступных на рынке РФ

3. Сравнительные данные ДАИ и порошковых ингаляторов Турбухалер и Эллипта из: Архипов В.В. Средства доставки препаратов для больных хронической обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология | 2019 | № 2

ООО «ГРОТЕКС»

Россия, 195279, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А  
[www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

 SOLOPHARM

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Персонализация терапии легкой бронхиальной астмы у подростков для достижения контроля: многоцентровое исследование применения циклесонида в реальной клинической практике

А.В.Камаев<sup>1,2</sup> ✉, Ю.Б.Клюхина<sup>3,4</sup>, О.В.Трусова<sup>1,2</sup>, Н.Л.Шапорова<sup>1</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, литер 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 бронхиальная астма (БА) легкой степени является наиболее распространенной формой заболевания, однако выбор средства базисной терапии для таких пациентов может представлять определенные трудности. Монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами в форме мелкодисперсных дозированных аэрозолей (например, циклесонид) может оказаться высокоэффективной в группе подростков с недостаточно контролируемой БА легкой степени. **Целью** многоцентрового открытого исследования являлась оценка эффективности циклесонида в разных режимах дозирования для достижения и удержания контроля над БА у подростков с исходно неконтролируемым течением заболевания. **Материалы и методы.** В открытое проспективное несравнительное исследование продолжительностью  $90 \pm 7$  дней, проведенное в 14 центрах, включены пациенты ( $n = 129$ : 69,8 % – мальчики; средний возраст –  $14,2 \pm 1,7$  года) с неконтролируемой легкой атопической (бытовая, эпидермальная сенсибилизация, у части детей – к пыльце деревьев) БА. Пациенты получали базисную терапию циклесонидом 160 мкг в сутки. На 3 визитах заполнялись тесты о контроле над БА (вопросники Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) и тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ)); учитывались число обострений БА, дней использования экстренных препаратов и / или пропусков учебы из-за симптомов БА, нежелательные явления. Выполнялась спирометрия с пробой с сальбутамолом, в рамках Визитов 1 и 3 изучалось абсолютное содержание эозинофилов по данным клинического анализа крови. Выполнены субанализы для подгрупп пациентов, решением лечащего врача переведенных на терапию циклесонидом 80 мкг в сутки на Визите 2 ( $n = 26$ ) и с аллергией к пыльце деревьев ( $n = 49$ ). **Результаты.** При плановом лечении циклесонидом доля лиц с контролируемым течением БА увеличивалась: к Визиту 2 – 94 (77,7 %), к Визиту 3 – 111 (95,7 %) пациентов. Значимых различий по критериям контроля над БА между группами в зависимости от наличия аллергии к пыльце деревьев не получено. При сравнении спирометрических показателей на Визитах 1 и 3 доля пациентов, исходный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у которых составлял  $> 80$  %<sub>дож.</sub>, увеличилась до 100 % ( $p = 0,026$  по сравнению с Визитом 1 – 34,6 %), а доля лиц, у которых при выполнении пробы с сальбутамолом получен отрицательный результат, увеличилась до 83,6 % ( $p = 0,0001$  в сравнении с Визитом 1 – 12,4 %). Динамики содержания эозинофилов крови между Визитами 1 и 3 не показано (*Me* (Q25; Q75)): 310 (180; 500) и 290 (150; 450) кл. / мкл. В подгруппе пациентов, получавших после Визита 2 циклесонид в дозе 80 мкг в сутки, показано сохранение контроля над БА по результатам вопросников, спирометрии и числа экстренных ингаляций. Нежелательных явлений, представляющих клинический интерес, либо при появлении которых потребовалось прекращение приема циклесонида, не зарегистрировано. **Заключение.** Базисная терапия циклесонидом (препарат Асмалиб® Эйр, аэрозоль для ингаляций дозированных, Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия) у подростков оказывает положительное влияние на показатели контроля над БА (при оценке с помощью АСТ и GINA) и результаты спирометрии. Отмечено также снижение частоты ингаляций экстренных препаратов.

**Ключевые слова:** контроль над бронхиальной астмой, подростки, циклесонид, исследование в реальной практике, снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.

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

**Финансирование.** При проведении исследования и подготовке публикации использована информационная поддержка компании Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма».

**Этическая экспертиза.** Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*), принципам Хельсинкской декларации. В ходе исследования не проводились процедуры вне рамок стандартного диспансерного наблюдения за пациентами с БА. У всех участников и их законных представителей до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие на обезличенный сбор, хранение и обработку медицинской информации.

**Благодарности.** Авторский коллектив благодарит врачей аллергологов-иммунологов и пульмонологов, предоставивших данные из собственной практики для обобщения и анализа: *Аверину Ирину Анатольевну* (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Пятигорская городская детская больница», Пятигорск), *Аракелян Ренату Николаевну* (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 85», Санкт-Петербург), *Карпенко Ирину Федоровну* (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар), *Бурахтину Елену Викторовну*, *Мельник Светлану Ивановну* (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры», Санкт-Петербург), *Лигай Анастасию Юрьевну*, *Нечепоренко Наталью Васильевну* (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 91», Санкт-Петербург), *Пилевину Екатерину Сергеевну* (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины»,

Санкт-Петербург), Полякову Ольгу Владимировну (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная детская клиническая больница», Волгоград), Чистякову Татьяну Алексеевну (Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Клинико-диагностический центр “Здоровье” в г. Ростове-на-Дону»), Шишкову Елену Алексеевну (Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная детская клиническая больница», Курск).

© Камаев А.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Камаев А.В., Ключина Ю.Б., Трусова О.В., Шапорова Н.Л. Персонализация терапии легкой бронхиальной астмы у подростков для достижения контроля: многоцентровое исследование применения циклесонида в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 468–478. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-468-478

## Personalization of therapy for mild asthma in adolescents to achieve control: a multicenter study of ciclesonide in real clinical practice

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

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

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic No.44”: ul. Mytninskaya 25, build. A, 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 “Consultative and Diagnostic Center for Children”: ul. Oleko Dundicha 36, build. 2, Saint-Petersburg, 192289, Russia

### Abstract

In real-world clinical practice, mild asthma is the most common type of asthma but selection of the basic therapy for these patients can present certain challenges. Monotherapy with inhaled corticosteroids (ICS) in the form of finely dispersed metered-dose aerosols (e.g., ciclesonide) may prove highly effective in adolescents with poorly controlled mild asthma. **The aim** of this multicenter, open-label study was to evaluate the efficacy of ciclesonide in different dosing regimens for achieving and maintaining asthma control in adolescents with initially uncontrolled asthma. **Methods.** An open, prospective, non-comparative study lasting  $90 \pm 7$  days included patients ( $n = 129$ : 69.8% boys; mean age  $14.2 \pm 1.7$  years) with uncontrolled mild atopic asthma (household, epidermal sensitization, and tree pollen in some patients) in 14 centers. The patients received background therapy with ciclesonide 160  $\mu\text{g}$  per day. Asthma control tests (Global Initiative for Asthma (GINA) questionnaires and the Asthma Control Test (ACT) were completed at 3 visits. The number of asthma exacerbations, days with use of emergency medications and/or school absences due to asthma symptoms, and adverse events were taken into account. Spirometry with a salbutamol challenge was performed, and absolute eosinophil blood counts were measured at Visits 1 and 3. Subanalyses were performed for the subgroups of patients who were switched to ciclesonide 80  $\mu\text{g}$ /day at Visit 2 ( $n = 26$ ) by the treating physician and for those with tree pollen allergy ( $n = 49$ ). **Results.** The proportion of individuals with controlled asthma increased with regular ciclesonide treatment: 94 (77.7%) at Visit 2 and 111 (95.7%) at Visit 3. No significant differences in asthma control criteria were found between the groups with and without tree pollen allergy. When comparing spirometric indices at Visits 1 and 3, the proportion of patients whose baseline forced expiratory volume in 1 second was  $> 80\%$  of predicted value increased to 100% ( $p = 0.026$  compared to Visit 1 – 34.6%), and the proportion of individuals with a negative result in the salbutamol test increased to 83.6% ( $p = 0.0001$  compared to Visit 1 – 12.4%). No changes in blood eosinophil content were shown between Visits 1 and 3 (Me (Q25; Q75)): 310 (180; 500) and 290 (150; 450) cells/ $\mu\text{l}$ . The results of questionnaires, spirometry and the number of emergency inhalations showed maintained asthma control in the subgroup of patients who received ciclesonide at a dose of 80  $\mu\text{g}$  per day after Visit 2. No adverse events of clinical significance or requiring discontinuation of ciclesonide were reported. **Conclusion.** Background therapy with ciclesonide (Asmalib® Air, metered-dose aerosol for inhalation, LLC PSK Pharma, Russia) in adolescents has a positive effect on asthma control (assessed using the ACT and GINA) and spirometry results. A reduction in the frequency of rescue medication inhalations was also noted.

**Key words:** asthma control, adolescents, ciclesonide, real-world study, inhaled corticosteroid dose reduction.

**Conflict of interest.** The authors declare no potential conflict of interest regarding this paper.

**Funding.** The study and publication were carried out with informational support from PSK Pharma company.

**Ethical review.** The study conducted in-line with Good Clinical Practice standards, Helsinki declaration principles and did not include any manipulations outside routine asthma management. All participants and their legal representatives provided their written informed consent to collection, storage, and processing of anonymized medical information before enrollment into the study.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank the allergists-immunologists and pulmonologists who provided data from their own practice for generalization and analysis: Irina A. Averina (State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory “Pyatigorsk City Children’s Hospital”, Pyatigorsk), Renata N. Arakelyan (St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Consultative and Diagnostic Center No.85”, St. Petersburg), Irina F. Karpenko (State Budgetary Healthcare Institution “Children’s Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar), Elena V. Burakhtina, Svetlana I. Melnik (Federal State Budgetary Institution “St. Petersburg Research Institute of Physical Culture”, St. Petersburg), Anastasia Yu. Ligay, Natalya V. Necheporenko (St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Polyclinic No.91”, St. Petersburg), Ekaterina S. Pilevina (St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Hospital No.2 of St. Maria Magdalene”, St. Petersburg), Olga V. Polyakova (State Budgetary Healthcare Institution “Volgograd Regional Children’s Clinical Hospital”, Volgograd), Tatyana A. Chistyakova (State Budgetary Institution of the Rostov Region “Clinical and Diagnostic Center “Health” in Rostov-on-Don”), Elena A. Shishkova (Regional Budgetary Healthcare Institution “Kursk Regional Children’s Clinical Hospital”, Kursk).

© Kamaev A.V. et al., 2026

For citation: Kamaev A.V., Klyukhina Yu.B., Trusova O.V., Shapорова N.L. Personalization of therapy for mild asthma in adolescents to achieve control: a multicenter study of ciclesonide in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 468–478 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-468-478

Фокус внимания многих клинических исследований направлен на подгруппу пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА), однако в реальной клинической практике, в т. ч. педиатрической, наиболее часто встречаются пациенты с легким течением заболевания [1, 2]. Актуальной становится дискуссия о пересмотре концепции классификации БА и выделении тяжелого (при котором требуются мониторинг биомаркеров, использование высокодозных ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинациях с другими контролирующими препаратами, у части пациентов – использование моноклональных антител) и нетяжелого (только ингаляционная терапия) течения заболевания [3, 4]. Несмотря на условно оптимистичное определение, для легкой БА в полной мере характерны все патогенетические черты заболевания:

- хроническое воспаление бронхиальной стенки;
- невысокий, но и не нулевой риск развития тяжелых и жизнеугрожающих обострений и экстренных госпитализаций;
- проблема расширения спектра причинных аллергенов и триггерных факторов обострений [3, 5].

С другой стороны, при стертости и относительной редкости симптомов снижается мотивация пациентов к регулярному обследованию (как функциональному, спирометрическому, так и аллергологическому, в виде кожных проб или анализа крови) для объективной оценки степени контроля над болезнью и риска будущих обострений [5–7].

Для практикующего врача первичной и специализированной медицинской помощи пациенты с легкой БА, особенно подростки 12–17 лет, также могут представлять если не проблему, то как минимум «головоломку». Это вызвано относительной редкостью и нерегулярностью диспансерных осмотров, обращением чаще всего в состоянии обострения или приступа БА, слабой осведомленностью большинства пациентов в номенклатуре используемых противовоспалительных средств, нередко произвольным изменением режима дозирования препаратов [7–9]. Для пациентов с легкой БА, особенно с продолжительными периодами минимальной активности заболевания (например, при атопической БА с сенсibilизацией к пыльце растений), более характерна неудовлетворительная техника ингаляции, стремление к минимизации противоастматических манипуляций, менее четкое представление о ранних признаках начинающегося обострения БА, стремление игнорировать или недооценивать симптомы заболевания [2, 5, 8]. При этом в рамках утвержденных клинических рекомендаций врач располагает широким выбором вариантов базисной терапии, включающей в т. ч. использование формотерола / будесонида по требованию, применение монтелукаста, который обладает ограниченными и неуниверсальными доказательными противовоспалительной активностью [10].

Монотерапия низкими дозами иГКС нечасто рассматривается врачами как приоритетный выбор, в то время как на практике доступны препараты, обладающие выраженным противовоспалительным действием, низким риском нежелательных явлений (НЯ) и воз-

можностью повышающего приверженность лечению дозирования однократно в сутки [5].

Циклесонид (молекула-предшественник высокоактивного агониста ГКС-рецепторов дезциклесонида, клиническая эффективность которого доказана как по результатам клинических исследований, так и в реальной практике) представлен в нашей стране отечественным мелкодисперсным препаратом Асмалиб® Эйр в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) (Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия) [11, 12]. Отличительной особенностью этого лекарственного препарата является депозиция, в т. ч. в мелких дыхательных путях – участке респираторного тракта, который аккумулирует провоспалительные иммунокомпетентные клетки, обеспечивает значительную «площадь контакта» бронхиального эпителия с аэроаллергенами и поллютантами, а также создает более чем 80 % сопротивления воздушному потоку на выдохе, иногда без значимых изменений аускультативной картины [13]. Предполагается, что для подростков с проявлениями симптомов БА легкой и средней степени тяжести использование низких и средних доз циклесонида позволит достичь контроля над заболеванием при назначении монотерапии иГКС; это согласуется с результатами ранее опубликованных исследований в реальной клинической практике [14].

Целью представленного многоцентрового исследования явилась оценка эффективности разных режимов применения препарата циклесонид в форме ДАИ 80 мкг в достижении и удержании контроля над БА у подростков с исходно неконтролируемым течением заболевания.

## Материалы и методы

В течение марта 2025 г. в 14 центрах (см. раздел «Благодарности») 5 федеральных округов проведено многоцентровое открытое исследование по оценке эффективности циклесонида.

В исследование были включены пациенты ( $n = 129$ ; средний возраст –  $14,2 \pm 1,7$  (12–17) года) мужского (69,8 %) и женского пола с неконтролируемой легкой атопической (бытовая, эпидермальная сенсibilизация, у части детей – к пыльце деревьев) БА.

В соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации Клиническими рекомендациями по БА в рамках протокола проводились процедуры, которые являлись компонентами рутинного диспансерного наблюдения за подростками с недостаточно контролируемым течением заболевания [10]. Циклесонид назначался в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата.

Пациентами и / или их законными представителями подписывалась упрощенная форма информированного согласия на использование обезличенных медицинских данных для научных целей.

Все врачи-исследователи придерживались принципов качественной клинической практики и мер по защите персональных данных пациентов, включенных

в исследование. Общий протокол исследования и список участвовавших врачей утверждены локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44».

**Критерии включения** в исследование:

- установленный  $\geq 18$  мес. назад диагноз БА легкого течения;
- признаки неполного контроля над заболеванием (оценка по вопроснику Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*)  $\geq 1$  балла, по тесту по контролю над БА (*Asthma Control Test – АСТ*)  $< 20$  баллов) на Визите 1.

**Критерии не включения:**

- применение в качестве базисной терапии любого из генно-инженерных биологических препаратов, системных ГКС;
- астматический статус в анамнезе, независимо от возраста;
- потребность в экстренной госпитализации в связи с обострением БА или использованием высоких доз иГКС, или комбинации средних доз иГКС с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами / титропия бромидом в течение 1 года перед Визитом 1.

Для каждого из включенных в исследование пациентов протокол продолжался 3 мес. ( $90 \pm 7$  дней). Период сбора данных в рамках исследования продолжался с 01.03.25 по 01.08.25. В ходе наблюдения пациенты трижды совершали визиты к наблюдающему врачу. Сроки и процедуры обследований представлены в табл. 1.

К Визиту 2 завершили исследование 8 пациентов: переведены наблюдающим врачом на комбинированную терапию ( $n = 5$ : салметерол / флутиказон 100 / 250 мкг в сутки ( $n = 2$ ), формотерол / будесонид 9 / 320 мкг в сутки ( $n = 3$ ) в режиме ежедневной плановой терапии) в связи недостаточной клинической эффективностью циклесонида; не явились на плановый

осмотр 3 пациента. К Визиту 3 не отмечено случаев клинической неэффективности циклесонида, однако еще 5 пациентов выбыли из исследования по административным причинам (потеря контакта / переезд / отказ от участия).

Таким образом, полностью завершили участие ( $90 \pm 7$  дней) 116 (89,9 %) пациентов, что составляет репрезентативную и пригодную для анализа часть группы включенных.

По данным ранее проведенного, нередко повторного, аллергологического обследования (данные кожных аллергологических проб и специфических IgE сыворотки крови при помощи различных тест-систем) у всех включенных в исследование пациентов установлена клинически значимая сенсибилизация к ингаляционным аллергенам:

- клещи домашней пыли – 53 (41,1 %);
- домашняя пыль – 71 (55 %);
- кошки – 84 (65,1 %);
- собаки – 38 (29,5 %);
- плесневые аллергены – 19 (14,7 %);
- пыльца деревьев – 49 (38 %);
- другие виды пыльцы – 39 (30,2 %) пациентов.

У большинства детей респираторная аллергия была поливалентной.

У всех пациентов выполнялись функциональные исследования на различных сертифицированных и допущенных к использованию в практическом здравоохранении спирометрах. Для оценки динамики в ходе наблюдения использовались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) в абсолютных значениях и процентах от должного (использовались нормативы по *Р.Ф. Клементу* и *Н.А. Зильбер*, 1994), а также определялась доля пациентов, у которых после ингаляции салбутамола (400 мг) результат  $ОФВ_1$  изменился на  $\geq 12\%$ <sub>исх.</sub> (положительная проба с салбутамолом). В авторском вопроснике учитывались спектр сенсибилизации пациентов (специально была выделена подгруппа сенсибилизированных

**Таблица 1**  
**Сроки проведения визитов и выполненные исследовательские процедуры**

**Table 1**  
**Visit schedule and study procedures**

Показатель	Визит 1 (включение)	Визит 2	Визит 3 (завершение)
Срок, дни	0	$42 \pm 5$	$90 \pm 7$
Объективный осмотр	+	+	+
Спирометрия, тест с салбутамолом 400 мкг	+	+	+
Оценка:			
• АСТ	+	+	+
• GINA	+	+	+
Авторский вопросник по обострениям БА	+	+	+
Оценка НЯ		+	+
Клинический анализ крови*	+		+
Коррекция дозы циклесонида**		+	+

Примечание: GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; НЯ – нежелательные явления; \* – с расчетом абсолютного числа эозинофилов; \*\* – для пациентов, достигших контроля над бронхиальной астмой.

Note: \*, with calculation of the absolute eosinophil count; \*\*, for patients who have achieved asthma control.

к пыльце деревьев ( $n = 52$ ), наличие обострений БА и их вероятная причина (контакт с аллергеном, эпизод острой респираторной инфекции (ОРИ), физическая нагрузка или другое) в сезоне 2024 г. (по данным амбулаторной карты) и за недели, прошедшие с предыдущего визита (дневник самонаблюдения в настоящем исследовании). Кроме того, учитывались потребность (число дней использования) в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) в форме ДАИ и / или через небулайзер, а также наличие и длительность госпитализаций в связи с симптомами БА.

Под обострением БА в рамках настоящего протокола понимались случаи госпитализации, внепланового амбулаторного визита к наблюдающему врачу, вызванные симптомами БА, применения небулайзера с КДБА и будесонидом курсом  $\geq 2$  суток, а также потребность в непрерывном использовании КДБА в форме ДАИ курсом  $\geq 3$  дней. Наличие и число обострений БА по совокупности с данными спирометрии и объективного осмотра служили основой для принятия лечащим врачом решения об исключении из настоящего исследования и переводе на базисную терапию более высокой степени (иГКС в средних дозах в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами).

На Визите 1 всем пациентам назначался циклосонид в форме ДАИ 80 мкг по 2 дозы в день (160 мкг в сутки). В рамках Визита 2 на основании данных анамнеза, объективного осмотра и спирометрического исследования с тестом с КДБА врач мог принять решение о переводе пациента на 1 дозу в день (циклосонид 80 мкг в сутки); для подгруппы пациентов, у которых после Визита 2 дозировка была снижена, выполнен субанализ степени контроля над БА (данные вопросников GINA и АСТ на Визите 3), числа дней экстренных ингаляций КДБА, пропусков школы

из-за симптомов БА, числа обострений и результатов спирометрии.

На каждом визите выполнялся объективный осмотр, в рамках которого специально выделялись признаки синдрома бронхиальной обструкции; заполнялись вопросники GINA и АСТ, результат рассчитывался в баллах. При результатах по вопроснику GINA 0 баллов и АСТ  $\geq 20$  баллов, а также в отсутствие отклонений при аускультации и по данным спирометрии фиксировалось контролируемое течение БА.

Учитывались любые НЯ, о которых пациентом или родителями сообщалось на визитах или указывалось в дневниках. Их возможная связь с проводимой терапией оценивалась и соотносилась с утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации общей характеристикой лекарственного препарата циклосонид.

Результаты исследования анализировались при помощи компьютерной программы *Statistica for Windows 10.0* (StatSoft Inc., США). Количественные показатели проверялись на нормальность распределения (критерий Шапиро). Результаты в выборках с нормальным распределением представлены в виде среднего ( $M$ ) и его среднеквадратичного отклонения ( $\pm \sigma$ ), в иных случаях – в виде медианы ( $Me$ ) и крайних квартилей (Q25; Q75). Для оценки различий использован непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий), статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ходе коррекции терапии доля пациентов, достигших контролируемого течения БА, в течение периода наблюдения увеличивалась, к Визиту 2 составив 94 (77,7 %), к Визиту 3 – 111 (95,7 %) человек (рис. 1А).

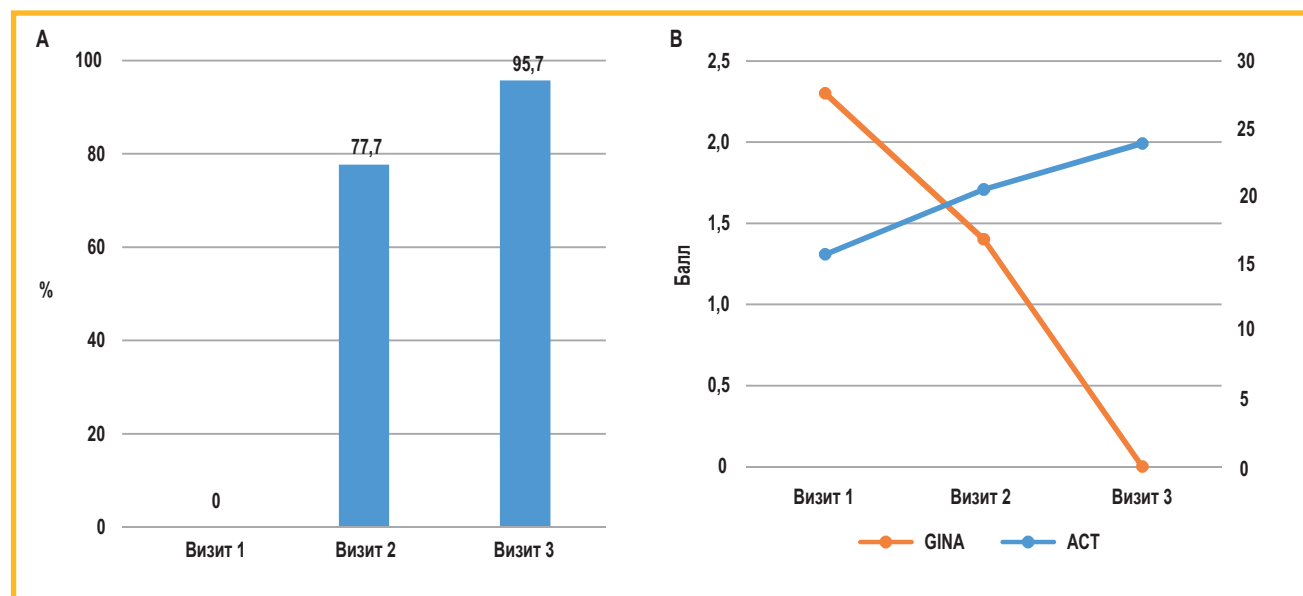


Рис. 1. Динамика доли пациентов с контролируемым течением бронхиальной астмы (А) и средней оценки (в баллах) результатов вопросников GINA и АСТ (В) по визитам

Примечание: GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой.

Figure 1. Changes in controlled asthma patients' proportion (A) and mean scores of GINA and ACT (B) questionnaires by visit

У 5 пациентов, сохранявших неполный контроль над БА по данным вопросников к Визиту 3, не продемонстрированы признаки обострения БА при объективном осмотре или по данным спирометрии. Интересно, что средние по группе значения результатов вопросника АСТ достигали таковых, оцениваемых как «контролируемая БА» (20 баллов), раньше (к Визиту 2), чем средняя оценка по вопроснику GINA (0 баллов) (к Визиту 3) (см. рис. 1В).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, у пациентов с исходно неконтролируемой БА коррекция терапии с переводом на регулярное проактивное назначение противовоспалительного препарата, даже в низких дозах, ожидаемо привела к статистически значимому увеличению доли пациентов, достигших контроля над заболеванием. При этом улучшение показателей по вопроснику АСТ оказалось более быстрым по сравнению с таковым по данным вопросника GINA (основным фактором, который оказал влияние на расхождение результатов оценки контроля, была потребность в экстренных препаратах).

В табл. 2 представлена динамика результатов оценки при помощи вопросников GINA и АСТ, числа дней потребности в экстренных препаратах (как КДБА в форме ДАИ, так и небулайзерной терапии) и числа дней пропуска школы для подгрупп пациентов, сенсibilизированных к пыльце деревьев и лиц без такой сенсibilизации (см. табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, существенных различий по доле пациентов с контролируемым течением БА, частоте использования экстренных препаратов или пропусков школы между подгруппами в зависимости от наличия сенсibilизации к пыльце деревьев не получено, за исключением *Me* продолжительности экстренной терапии между Визитами 2 и 3, где различия достигли границы статистической значимости. При этом в обследованной выборке в целом к Визиту 2 и далее – к Визиту 3 снижалась доля лиц, которые вообще нуждались в использо-

вании препаратов экстренной терапии (75 (62 %) vs 23 (19,8 %);  $p = 0,001$ ) или пропускали школу из-за симптомов БА (35 (28,9 %) vs 9 (7,8 %);  $p = 0,02$ ).

Данные по доле пациентов, у которых показатель  $ОФВ_1$  до ингаляции сальбутамола составлял  $> 80\%$ <sup>долж.</sup>, а также лиц, у которых после ингаляции сальбутамола изменение  $ОФВ_1$  составило  $< 12\%$ <sup>исх.</sup>, представлены на рис. 2 по визитам в виде диаграммы.

На рис. 2 продемонстрировано статистически значимое увеличение доли пациентов с исходно нормальными значениями  $ОФВ_1$  (с 34,9 до 100 %;  $p = 0,026$ ) и доли лиц, у которых при выполнении пробы с сальбутамолом получен отрицательный результат (с 12,4 до 83,6 %;  $p = 0,0001$ ). При оценке динамики среднего абсолютного значения  $ОФВ_1$  в группе от Визита 1 к Визиту 3 также наблюдалось статистически значимое увеличение, составившее  $+0,41 \pm 0,16$  л ( $M \pm \sigma$ ) ( $p = 0,041$ ).

В ходе проведенного обследования у всех пациентов в аккредитованных лабораториях при лечебно-профилактических учреждениях прикрепления выполнялись клинические анализы крови с расчетом абсолютного числа эозинофилов дважды – на Визите 1 и через 12 нед. – на Визите 3. Учитывая, что референсное значение этого показателя для пациентов старше 12 лет (независимо от пола) – в пределах 0–500 кл. / мкл, полученные как на Визите 1 ( $Me = 310$  (180; 500)), так и на Визите 3 ( $Me = 290$  (150; 450)) результаты не указывали на эозинофилию периферической крови (см. рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рис. 3, доля пациентов, у которых абсолютное число эозинофилов превышало нормальные значения, составляла  $\leq 25\%$  на Визите 1 и снизилась к Визиту 3. При этом ни на Визите 1, ни на Визите 3 у пациентов не продемонстрировано корреляции между содержанием эозинофилов и показателями контроля над БА (результаты вопросников АСТ и GINA) ( $r = 0,19$ ), а также результатами  $ОФВ_1$  до пробы с бронхолитическим

**Таблица 2**  
**Динамика показателей контроля над бронхиальной астмой в зависимости от наличия сенсibilизации к пыльце деревьев**

**Table 2**  
**Changes in the asthma control indicators depending on the presence of sensitization to tree pollen**

Показатель	Сенсibilизация к пыльце деревьев:		<i>p</i>	
	есть	нет		
Визит 2	Число пациентов	49	72	
	Из них с контролируемой БА*, <i>n</i> (%)	39 (79,6)	55 (76,4)	0,6
	Экстренная терапия БА, число дней, <i>Me</i> (Q25; Q75)	14,5 (9; 18,5)	15 (9,5; 17,5)	0,4
	Пропуски школы из-за БА, число дней, <i>Me</i> (Q25; Q75)	7 (5,5; 10)	7,5 (6; 11)	0,7
Визит 3	Число пациентов	47	69	
	Из них с контролируемой БА*, <i>n</i> (%)	44 (93,6)	67 (97,1)	0,37
	Экстренная терапия БА, число дней, <i>Me</i> (Q25; Q75)	8 (2; 9,5)	5 (0; 6)	0,042
	Пропуски школы из-за БА, число дней, <i>Me</i> (Q25; Q75)	4 (0; 5)	3 (0; 5)	0,5

Примечание: БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; \* – пациенты, у которых оценка по GINA составила 0 баллов, по АСТ –  $\geq 20$  баллов.

Note: \*, patients with a GINA score of 0 points and an AST score of  $\geq 20$  points.

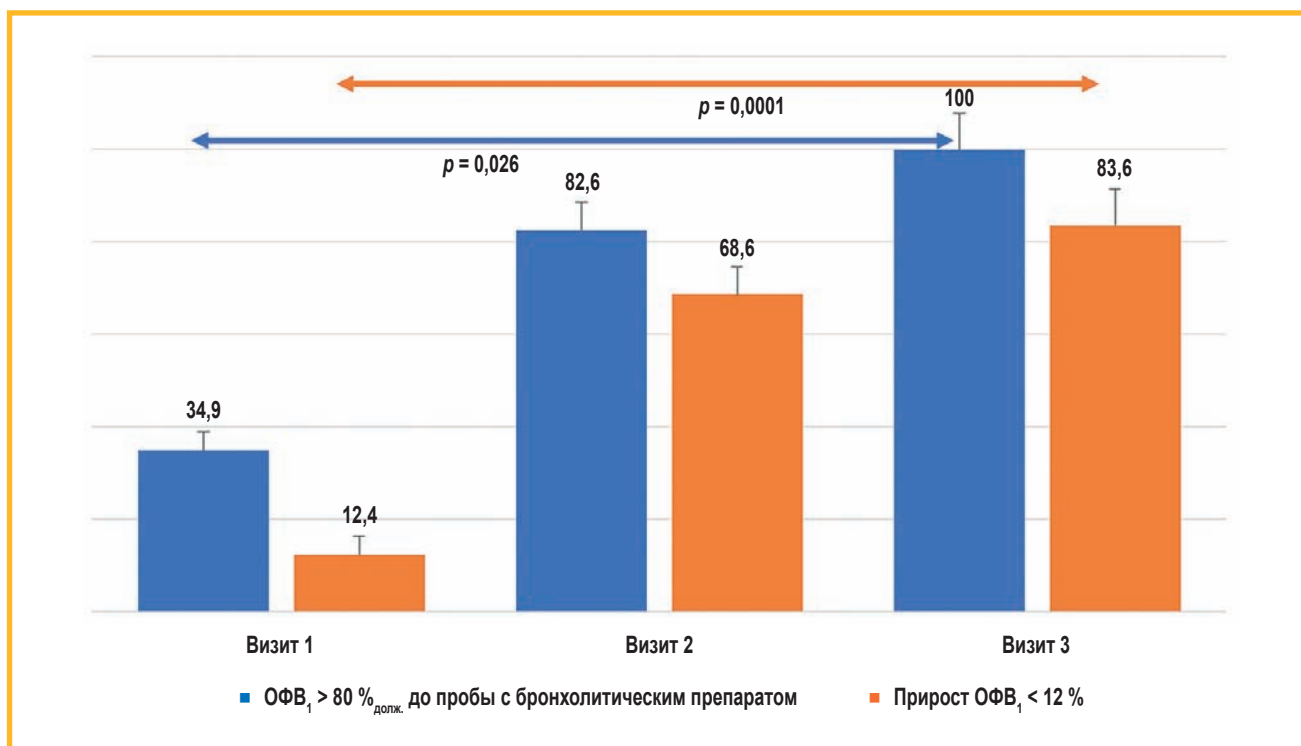


Рис. 2. Динамика доли пациентов (% ± среднее квадратичное отклонение), показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до ингаляции бронхолитического препарата у которых составлял > 80 %<sub>дож.</sub>, и лиц, у которых при выполнении пробы с салбутамолом 400 мкг получен отрицательный результат, по визитам

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Changes in the proportion of patients (% ± standard deviation) whose forced expiratory volume in the first second before inhalation of a bronchodilator drug was > 80% of the expected value, and individuals who had a negative result of the test with salbutamol 400 µg, by visit

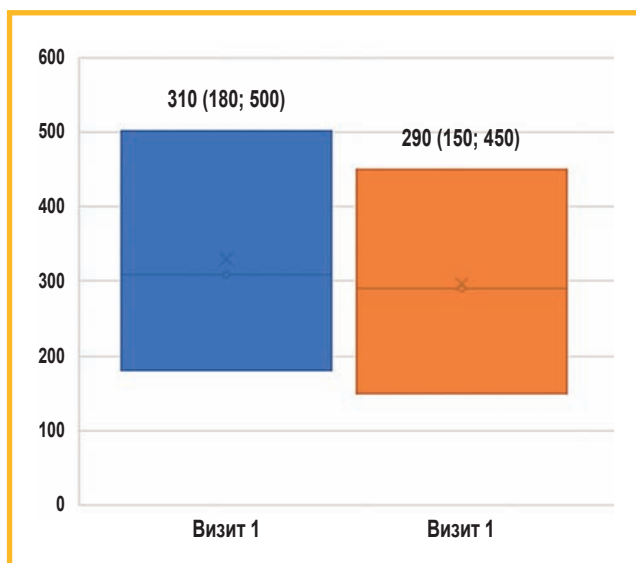


Рис. 3. Медиана и крайние кватили абсолютного числа эозинофилов периферической крови на Визитах 1 и 3 у обследованных пациентов

Figure 3. Median and lateral quartiles of absolute blood eosinophil count at Visits 1 and 3

препаратом ( $r = 0,07$ ) или приростом ОФВ<sub>1</sub> после пробы ( $r = 0,24$ ).

В ходе исследования планомерно снижалось число дней, когда пациентам были необходимы дозированные аэрозольные ингаляторы экстренной помощи (салбутамолом, левосалбутамолом, фенотерол ± ипратро-

пия бромид) или небулайзер. Потребность в использовании экстренных ингаляций (число дней) за предшествующие визиту 6 нед. (по визитам) у пациентов, полностью завершивших весь период наблюдения, представлена в табл. 3.

Таким образом, для всей группы в целом и для подгрупп пациентов, переведенных на меньшую дозу циклесонида по результатам вопросников АСТ, GINA и клинической оценки наблюдающим врачом на Визите 2 и сохранивших начальную дозу циклесонида, потребность в экстренных препаратах уменьшалась в ходе наблюдения (см. табл. 3). Начиная с Визита 2, у 79 (68,1 %) пациентов потребность в экстренных ингаляциях была < 2 событий в неделю, у 31 пациента отсутствовала вовсе.

При сравнении характера течения БА в подгруппах терапии циклесонидом 80 мкг в сутки ( $n = 26$ ) и 160 мкг в сутки ( $n = 90$ ) за период между Визитами 2 и 3 (6 нед.) у пациентов, полностью завершивших 12-недельное участие в исследовании, не выявлено статистически значимых различий. Так, в обеих группах ни у одного из пациентов не отмечено обострений БА. В подгруппе получавших меньшую дозу циклесонида на Визите 3 контролируемое течение БА сохранялось у всех 26 (100 %) пациентов (1 пациент утерян для контакта). В группе получавших более высокую дозу циклесонида, хотя и не отмечалось случаев потребности в усилении базисной терапии или потери контроля над заболеванием, критериям хорошо контролируемого течения БА (принятым в рамках

*Таблица 3*  
**Число дней (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) использования экстренных ингаляций за предшествующие 6 нед. у пациентов, завершивших 12 нед. исследования (n = 116)**

**Table 3**  
**Number of days (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) of rescue inhalation use in the previous 6 weeks in patients who completed 12 weeks of the study (n = 116)**

	Визит 2	Визит 3	Значимость различий, p
Все пациенты (n = 116)	15 (11; 19,5)	7,5 (5; 10)	0,026
Подгруппа дозирования, мкг в сутки:			
• 80 (n = 26)	9 (7,5; 12)	5 (3; 8)	0,07
• 160 (n = 90)	16,5 (11; 20)	9 (7; 11,5)	0,001

настоящего протокола, см. раздел «Материалы и методы» к Визиту 3 не соответствовали 5 пациентов (у 4 из них отмечен прирост  $ОФВ_1 > 12\%$  при нормальных исходных значениях и результатах вопросников АСТ и GINA).

На каждом визите оценивались НЯ, указанные пациентами и их родителями, как по данным дневников самоконтроля, так и при активном направленном расспросе врачом-исследователем.

Ни на Визитах 2 и 3, ни при анализе дневников самоконтроля ни один из включенных пациентов не сообщал о ранее зарегистрированных в Общей характеристике лекарственного препарата циклесонида НЯ или таких, которые представляют клинический интерес.

## Обсуждение

В настоящем исследовании, выполненном в периоды подъема заболеваемости ОРИ и активного выброса пыльцы деревьев, в реальной клинической практике в нескольких не связанных между собой центрах оценивалась клиническая эффективность терапии БА циклесонидом у подростков. В целом данные по эффективности циклесонида при БА опубликованы значительно раньше и не вызывают сомнений [11, 12, 15], однако по данным актуальных клинических рекомендаций сделан акцент на предпочтительном в качестве базисной терапии БА назначении комбинированных препаратов формотерол / будесонид, в т. ч. в режиме «по требованию» [10]. Таким образом, представляются интересными новые данные для особо уязвимой возрастной группы (подростков), полученные по результатам многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики.

Выбранный период проведения исследования ассоциирован с различными вызовами в удержании контроля над БА у подростков, включая высокую заболеваемость ОРИ [16], воздействие неспецифических метеофакторов и загрязнение воздуха пылевыми частицами (PM<sub>2,5</sub>) [17], связанных с таянием снега и стрессовой нагрузкой в период завершения учебного года [18]. У всех пациентов на Визите 1 продемонстрированы признаки отсутствия контроля над БА, что отражает наиболее распространенную практику обращения за консультациями к амбулаторным врачам у пациентов этой возрастной группы [5, 10]. Ранее

была показана клиническая эффективность циклесонида у подростков в схожих условиях [14], однако отличие представленного исследования состоит в большем объеме выборки, большей продолжительности наблюдения и возможности корректирования дозы циклесонида по результатам первых 6 нед. терапии.

Спирометрические исследования по показаниям входят как в актуальные клинические рекомендации [10], так и в критерии оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с БА [19], однако частота и сроки проведения исследований у конкретного пациента не регламентированы. Задача представленного исследования состоит в привлечении внимания практикующих врачей к целесообразности более частого обследования функции внешнего дыхания именно у подростков, перенесших обострение БА, особенно при смене базисной терапии. Указывается также на значимое положительное влияние плановой терапии циклесонидом на этот параметр у подростков с БА легкой степени – нормализацию исходного значения  $ОФВ_1$  и уменьшение доли пациентов, у которых проба с сальбутамолом к Визиту 3 была положительной. Такие результаты для препарата, не содержащего бронхорасширяющего компонента, могут быть объяснены в т. ч. влиянием на мелкие дыхательные пути, что согласуется с ранее опубликованными данными международных и российских исследований в более старшей популяции [12, 15, 20].

Однородность полученных в разных регионах и разных лечебно-профилактических учреждениях результатов по достижению контроля у пациентов, включенных в протокол в состоянии потери контроля над БА, позволяет рассматривать потенциал масштабируемости и воспроизводимости полученных данных. Влияние низких доз циклесонида на быстрое достижение контроля над БА (по данным клинических проявлений и вопросников), положительную динамику спирометрических показателей широко изучено в терапевтической популяции [11, 12, 15], однако для подростковой когорты число подобных исследований ограничено. С учетом условий реальной клинической практики и благодаря представленным данным подчеркивается высокая вероятность быстрого и полного клинико-функционального ответа на терапию циклесонидом, независимо от предшествующей терапии, спектра аллергической чувствительности или коморбидных БА состояний.

Интересной находкой представленного протокола явилось отсутствие значимых изменений абсолютного содержания эозинофилов периферической крови у пациентов в ходе наблюдения. Как в ситуации потери контроля при легком течении БА в выборке, так и после стабилизации состояния, не только медианные, но и значения верхнего квартиля укладывались в лабораторный референсный интервал ( $\leq 500$  кл. / мкл), хотя и колебались у верхней границы норматива, внесенного в актуальные клинические рекомендации (300 кл. / мкл). Значимых различий между визитами, как и корреляции с результатами вопросников или показателями спирометрии не получено. По результатам крупных когортных исследований подчеркивается значимость определения этого параметра, в первую очередь, у наиболее тяжелых пациентов, особенно у кандидатов на таргетную терапию препаратами против интерлейкина-5 [21]. Вероятно, зафиксированная неэффективность мониторинга абсолютного числа эозинофилов может быть вызвана включением пациентов с легким течением БА и относительно небольшой длительностью наблюдения. Вместе с тем сохранение показателя абсолютного количества эозинофилов  $\geq 300$  кл. / мкл подчеркивает необходимость именно плановой долгосрочной противовоспалительной терапии, а не симптом-ориентированной стратегии в ведении подростков даже с легким течением БА.

В целом полученные данные согласуются с ранее опубликованными материалами и указаниями клинических рекомендаций по БА по применению циклосонида. При этом получены данные, благодаря которым расширена доказательная база этого препарата и конкретизированы клинико-anamnestические характеристики пациентов, для которых назначение этого лекарственного средства может быть наиболее эффективным.

## Заключение

Представлены данные многоцентрового проспективного несравнительного пост-регистрационного исследования эффективности циклосонида (препарат Асмалиб® Эйр в форме ДАИ (Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия)) у подростков с БА легкой степени в период недостаточного контроля. По результатам исследования подтверждено значимое положительное влияние при использовании циклосонида как на результаты оценки с помощью вопросников по контролю над БА (АСТ и GINA), так и на потребность в экстренных ингаляциях и показатели спирометрии. Полученные результаты согласуются с таковыми ранее опубликованных работ с участием пациентов других возрастных групп и / или в меньших выборках или протоколах с меньшей продолжительностью наблюдения. Благодаря представленному материалу появилась возможность уверенно рекомендовать практикующим врачам расширять опыт терапии подростков с БА циклосонидом в рамках дозировок и показаний,

зарегистрированных в Общей характеристике лекарственного препарата\*.

## Литература

1. FitzGerald J.M., Barnes P.J., Chipps B.E. et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00359-2019. DOI: 10.1183/23120541.00359-2019.
2. Braido F., Blasi F., Canonica G.W. et al. Mild/moderate asthma Network in Italy (MANI): a long-term observational study. *J. Asthma.* 2022; 59 (9): 1908–1913. DOI: 10.1080/02770903.2021.1968895.
3. Yılmaz İ., Paçacı Çetin G., Arslan B. Classification of asthma severity: severe/not severe asthma or mild/moderate/severe asthma? *Tuberk. Toraks.* 2022; 70 (3): 300–301. DOI: 10.5578/tt.20229711.
4. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.P. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 545–554. DOI: 10.1183/09031936.00155307.
5. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. «Нелегкая» легкая бронхиальная астма. *Практическая пульмонология.* 2025; (1): 12–22. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13230.
6. Mohan A., Lugogo N.L. Mild asthma: lessons learned and remaining questions. *Respir. Med.* 2023; 216: 107326. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107326.
7. Аветисян К.О. Особенности оценки контроля легкой бронхиальной астмы у детей: клинический случай. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 1 (4): 5–10. DOI: 10.15690/rpj.v1i4.2188.
8. Ding B., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
9. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др., ред. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 7-е изд. М.: МедКом-Про, 2025.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. М.; 2024. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_3) [Дата обращения: 01.04.26].
11. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клиническая эффективность и безопасность циклосонида (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)
12. Белоцерковская Ю.Г., Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. «Молчаливый соперник»: фармакологическая коррекция патологии малых дыхательных путей при бронхиальной астме (фокус на циклосонид). *Фарматека.* 2023; 30 (1-2): 146–155. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.146-155.
13. Юренко А.В. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме: диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2025; 96: 141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153.
14. Камаев А.В., Ключина Ю.Б., Трусова О.В. Опыт использования циклосонида 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.
15. Deeks E.D., Perry C.M. Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs.* 2008; 68 (12): 1741–1770. DOI: 10.2165/00003495-200868120-00010.
16. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Шапорова Н.Л. Факторы риска увеличения объема лекарственной терапии у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой (по результатам десятилетнего проспективного наблюдения). *Вестник СурГУ. Медицина.* 2023; 16 (2): 45–51. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.
17. Kelchtermans J., Qu H., Hou C. et al. Genetic susceptibility to PM2.5 exposure and transcriptional responses in pediatric asthma: insights from single-cell transcriptomics. *Front. Immunol.* 2026; 17: 1644537. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1644537.
18. Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Шубина М.В. и др. Социально-психологические проблемы у подростков с неконтролируемым

\* [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f6b177a4-1241-4a42-b61a-53cfd299c27d](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6b177a4-1241-4a42-b61a-53cfd299c27d)

течением бронхиальной астмы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024; 44 (6): 231–241. DOI: 10.18699/SSMJ20240625.

19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 14.04.25 № 203н. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045>
  20. Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 375–384. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.09.027.
  21. Benson V.S., Hartl S., Barnes N. et al. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2004590. DOI: 10.1183/13993003.04590-2020.
- Поступила: 09.04.26**  
**Принята к печати: 07.05.26**

## References

1. FitzGerald J.M., Barnes P.J., Chipps B.E. et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00359-2019. DOI: 10.1183/23120541.00359-2019.
2. Braidò F., Blasi F., Canonica G.W. et al. Mild/moderate asthma Network in Italy (MANI): a long-term observational study. *J. Asthma.* 2022; 59 (9): 1908–1913. DOI: 10.1080/02770903.2021.1968895.
3. Yilmaz İ., Paçacı Çetin G., Arslan B. Classification of asthma severity: severe/not severe asthma or mild/moderate/severe asthma? *Tuberk. Toraks.* 2022; 70 (3): 300–301. DOI: 10.5578/tt.20229711.
4. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.P. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 545–554. DOI: 10.1183/09031936.00155307.
5. Sinopal'nikov A.I., Belocerkovskaya Yu.G. ["Nonmild" mild asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2025; (1): 12–22. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13230 (in Russian).
6. Mohan A., Lugogo N.L. Mild asthma: lessons learned and remaining questions. *Respir. Med.* 2023; 216: 107326. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107326.
7. Avetisyan K.O. [National medical research center for children's health]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2020; 1 (4): 5–10. DOI: 10.15690/rpj.v1i4.2188 (in Russian).
8. Ding B., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
9. Geppè N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G. et al., eds. [National Program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention]. Vol. 7 Moscow: MedKom-Pro; 2025 (in Russian).
10. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. Moscow; 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_3) [Accessed: April 01, 2026] (in Russian).
11. Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. [Clinical efficacy and safety of ciclesonide (Alvesco) in the 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).
12. Belocerkovskaya Yu.G., Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. ["The Silent rival": pharmacological correction of small airway pathology in bronchial asthma (focus on ciclesonide)]. *Farmateka.* 2023; 30 (1-2): 146–155. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.146-155 (in Russian).
13. Yurenko A.V. [Small airway dysfunction in asthma: diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2025; (96): 141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153 (in Russian).
14. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-506-514 (in Russian).
15. Deeks E.D., Perry C.M. Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs.* 2008; 68 (12): 1741–1770. DOI: 10.2165/00003495-200868120-00010.
16. Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Shaporova N.L. [Risk factors of drug load increase for pediatric patients with bronchial asthma (ten-year prospective monitoring results)]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023; 16 (2): 45–51. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51 (in Russian).
17. Kelchtermans J., Qu H., Hou C. et al. Genetic susceptibility to PM2.5 exposure and transcriptional responses in pediatric asthma: insights from single-cell transcriptomics. *Front. Immunol.* 2026; 17: 1644537. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1644537.
18. Evert L.S., Tereshchenko S.Yu., Shubina M.V. et al. [Socio-psychological problems in adolescents with uncontrolled bronchial asthma]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2024; 44 (6): 231–241. DOI: 10.18699/SSMJ20240625 (in Russian).
19. Ministry of Health of the Russian Federation. Order No.203n. April 14, 2025. [On approval of criteria for assessing the quality of medical care]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290045> (in Russian).
20. Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 375–384. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.09.027.
21. Benson V.S., Hartl S., Barnes N. et al. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (1): 2004590. DOI: 10.1183/13993003.04590-2020.

**Received: April 09, 2026**

**Accepted for publication: May 07, 2026**

## Информация об авторах / Authors Information

**Камаев Андрей Вячеславович** — д. м. н., доцент, пульмонолог, 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 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN-код: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

**Андрей В. Камаев**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Pulmonologist, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Pediatrician, Allergist-Immunologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Children's City Polyclinic No.44"; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN-code: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

**Клюхина Юлия Борисовна** — к. м. н., врач-пульмонолог; 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; главный внештатный специалист детский пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 708-29-36, e-mail: julich74@mail.ru (SPIN-код: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

**Юлиа В. Клыухина**, Candidate of Medicine, Pulmonologist; Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M.Vorontsov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief freelance pediatric pulmonologist of the Health Committee of St. Petersburg; tel.: (812) 708-29-36, e-mail: julich74@mail.ru (SPIN-code: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

**Трусова Ольга Валерьевна** — д. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры терапии госпитальной имени академика М.В.Чернуцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN-код: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

**Olga V. Trusova**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Allergist-Immunologist; Associate Professor, Department of Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky Hospital with a Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Pediatric Allergist-Immunologist of the Saint-Petersburg Health Committee; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN-code: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

**Шапорова Наталья Леонидовна** — д. м. н., профессор, врач-пульмонолог, заведующая кафедрой 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; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru (SPIN-код: 3496-2880; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>)

**Natalia L. Shaporova**, Doctor of Medicine, Professor, Pulmonologist, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru (SPIN-code: 3496-2880; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>)

#### Участие авторов

**Камаев А.В.** — разработка дизайна исследования, утверждение протокола, 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

**Шапорова Н.Л.** — разработка дизайна исследования, утверждение протокола, обзор публикаций по теме статьи, 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

**Камаев А.В.** — study design development, protocol approval, statistical data processing, review of relevant publications, manuscript writing and editing

**Klyukhina Yu.B.** — patient enrollment and management in the protocol, review of relevant publications, manuscript writing and editing

**Trusova O.V.** — patient enrollment and management in the protocol, manuscript writing and editing

**Shaporova N.L.** — study design development, protocol approval, review of relevant publications, manuscript writing and editing

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

ПРОЛЕКАРСТВО

ПЕРВЫЙ  
РОССИЙСКИЙ  
ЦИКЛЕСОНИД\*

легочная  
депозиция

52%

# Новое поколение новому поколению!

- **Однократное применение** для достижения контроля БА<sup>1,3</sup>
- **Препарат выбора для пациентов**, имеющих высокий риск развития побочных реакций на фоне приема других ИГКС<sup>4</sup>



БА – бронхиальная астма;  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

1. ОХЛП лекарственного препарата Асмалиб® Эйр
2. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
3. Nave R. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005, V.18, N 6, P. 390-2. Синопальников А.И. и др. Клин. фарм. тер., 2012, 26 (5)
4. Nave R et al. Pulm. Pharmacol. Ther., 2005, 18 (6): 390



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

# Место системных глюкокортикостероидов и метотрексата в лечении саркоидоза: обсуждение новой позиции

А.А.Визель<sup>1</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, И.Ю.Визель<sup>1</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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Саркоидоз — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся образованием гранулем в различных органах и системах организма. Оно проявляется разнообразными симптомами — поражением легких, суставов, кожи, глаз и других органов. **Целью** данного обзора явилось обсуждение нового подхода к длительной терапии саркоидоза. **Результаты.** Лечение саркоидоза включает в себя различные подходы, направленные на подавление воспаления, прогрессирования гранулематоза и предотвращение таких осложнений, как недостаточность органов и систем, образование фиброза, однако каждый из подходов имеет рекомендательный характер. Более 50 лет глюкокортикостероиды (ГКС) остаются стандартом терапии 1-й линии, но их долгосрочное применение связано с серьезными побочными эффектами. Альтернативой ГКС выступают метотрексат (МТТ) и другие иммунодепрессанты. Они используются при неэффективности или непереносимости ГКС. Однако выбор препарата индивидуален и зависит от особенностей каждого случая. Долговременное применение ГКС связано с повышенным риском развития сахарного диабета, гипертонии, остеопороза и инфекций, поэтому важно контролировать побочные эффекты и своевременно менять стратегию лечения. **Заключение.** Современная позиция предлагает после стартовой гормональной терапии переходить на МТТ, обеспечивающий длительный контроль над заболеванием с меньшим количеством побочных эффектов.

**Ключевые слова:** саркоидоз, лечение, глюкокортикостероиды, метотрексат.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка подготовки статьи отсутствовала.

© Визель А.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель И.Ю. Место системных глюкокортикостероидов и метотрексата в лечении саркоидоза: обсуждение новой позиции. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 480–488. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-480-488

# The place of systemic corticosteroids and methotrexate in the treatment of sarcoidosis: discussion of a new position

Aleksander A. Vizel<sup>1</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>3</sup>, Irina Yu. Vizel<sup>1</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 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

Sarcoidosis is a chronic inflammatory disease characterized by the formation of granulomas in various organs and body systems. It manifests with a variety of symptoms, involving lungs, joints, skin, eyes, and other organs. **The aim** of this review was to discuss a new approach to long-term sarcoidosis therapy. **Results.** Treatment of sarcoidosis includes various approaches aimed at suppressing inflammation and granulomatosis progression, and preventing complications such as organ and system failure and fibrosis, but each approach is advisory in nature. For over half a century, corticosteroids have remained the standard first-line treatment, but their long-term use is associated with serious side effects. Methotrexate and other immunosuppressants offer alternatives to corticosteroids and are used when the latter are ineffective or intolerable. However, the choice of drug is

personalized. Long-term glucocorticoid use is associated with an increased risk of developing diabetes, hypertension, osteoporosis, and infections. Therefore, it is important to monitor side effects and promptly adjust treatment strategies. **Conclusion.** The current position suggests switching to methotrexate after initial hormonal therapy, which provides long-term disease control with fewer side effects.

**Key words:** sarcoidosis, treatment, corticosteroids, methotrexate.

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

**Funding.** No sponsorship was provided for this manuscript.

© Vizel A.A. et al., 2026

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vizel I.Yu. The place of systemic corticosteroids and methotrexate in the treatment of sarcoidosis: discussion of a new position. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 480–488 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-480-488

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Чаще всего саркоидоз проявляется двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, легочной диссеминацией или инфильтрацией, поражениями глаз и кожи. Поражены также могут быть печень, селезенка, лимфатические узлы (ЛУ), слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы и системы. Для заболевания характерны угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и повышенный иммунный ответ Th1 в очагах заболевания, а в крови обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, а также признаки гиперактивности В-клеток [1–4].

Понимание саркоидоза как самостоятельного гранулематозного заболевания подтверждается результатами сотен иммунологических и клинических исследований, однако прогноз течения заболевания и оптимальные методы лечения остаются предметом изучения, а подходы к терапии – предметом поиска. Считается, что до 70 % впервые выявленных пациентов имеют шанс на спонтанную ремиссию, вероятность которой можно увеличить применением альфа-токоферола как антиоксиданта [5]. При отсутствии прогрессии и угрожающих состояний применяется пентоксифиллин [2]. При саркоидозе кожи и гиперкальциемии доказана эффективность гидроксихлорохина [6, 7], однако при прогрессирующем легочном и полиорганном саркоидозе доказательная база для монотерапии этим препаратом недостаточна.

В монографии Европейского респираторного общества (2022) определены показания к началу активной иммуносупрессивной терапии – угроза серьезной органной дисфункции (ухудшение функции дыхания и диффузионной способности легких, нарушения ритма и проводимости сердца, снижение зрения, тяжелые поражения нервной системы и др.) или критически значимое снижение качества жизни (например, обезображивающая лицо «ознобленная волчанка» или тяжелые проявления нейропатии мелких волокон с потерей трудоспособности). Терапия глюкокортикостероидами (ГКС), более 50 лет считавшаяся основой лечения, связана со значительной токсичностью и даже отрицательным влиянием на смертность при саркоидозе. Рекомендован под-

ход, ориентированный на конкретного пациента, для регулярной оценки соотношения «риск / польза лечения», вероятности ремиссии, скрининга на наличие новых признаков опасного саркоидоза и рассмотрение возникающих в ходе лечения сопутствующих заболеваний [8].

Парадоксы современных подходов к лечению состоят в том, что при синдроме Лефгрена, когда у человека поднимается температура, опухают суставы, появляются узловатая эритема и увеличение внутригрудных ЛУ, врачи спешат облегчить страдание, назначая системные ГКС (сГКС), которые быстро снимают эти проявления саркоидоза, но часто затем обрекают пациента на рецидивы заболевания. В первоисточнике – публикации *Свена Лефгрена* (1946) [9] – были описаны 185 наблюдений узловатой эритемы с различными вариантами изменений внутригрудных ЛУ и легких, а течение заболевания было доброкачественным, однако это было до появления сГКС в лечении саркоидоза. По данным последующих работ с участием сотен пациентов было подтверждено, что синдром Лефгрена является фенотипом саркоидоза с убедительными отличиями по эпидемиологическим, клиническим, рентгенологическим и прогностическим признакам [10, 11], при котором чаще всего не требуется проведения биопсии и применения ГКС. Биопсия узловатой эритемы при синдроме Лефгрена признана неинформативной, а в случаях, вызывающих сомнения в диагнозе, проводится биопсия увеличенных ЛУ. В редких случаях, когда тяжесть состояния, прогрессия лучевой картины и потеря легочной функции требуют активной терапии, ГКС применяются по общепринятой схеме, начиная с 0,5 мг / кг массы тела в сутки, а затем дозировка снижается в течение 6–12 мес. [12].

## Глюкокортикостероиды при саркоидозе

Первой работой по применению сГКС при саркоидозе считается исследование *M.Sones*. В 1948 г. пациентке с полиорганным саркоидозом внутримышечно был введен кортизон. Результаты наблюдения были опубликованы в 1951 г. [13]. В том же году состоялся симпозиум по применению кортизона и адренокортикотропного гормона при саркоидозе [14]. До этого саркоидоз пытались лечить витамином D<sub>2</sub> (кальциферолом), азотистым ипритом, антибактериальными препаратами и даже уретаном, но без значимого эффекта [15]. В те же годы появились работы по применению преднизона при поражении глаз [16]. На сайте

*PubMed*\* представлены > 4 тыс. публикаций, посвященных применению сГКС при саркоидозе, но первое согласованное мнение об их назначении было сформулировано в ключевом документе *Statement on sarcoidosis* (1999) [3], который стал точкой отсчета при создании последующих руководств и рекомендаций. Экспертами рекомендовалась начальная доза 20–40 мг в сутки преднизона или его эквивалента (более высокие дозы допускались при кардио- и нейросаркоидозе). При отсутствии эффекта через 3 мес. рекомендовалось переходить на альтернативную терапию. У пациентов, ответивших на терапию ГКС, доза постепенно снижалась до 5–10 мг в сутки, лечение продолжалось как минимум 12 мес. В редких случаях пациент с минимальными проявлениями заболевания, возникшими недавно, может отреагировать на терапию ГКС в течение 3–6 мес. В рамках документа допускались интермиттирующая терапия и длительное применение низких доз ГКС, однако впоследствии преимуществ по эффективности и безопасности не было показано [3]. Если саркоидоз рассматривать как заболевание, связанное с дисфункцией иммунных клеток, провоцируемое у восприимчивого человека антигеном, который может быть частью микроба, способного к размножению и последующей дегенерации [17], то при раннем и / или неадекватном применении ГКС этот иммунный ответ нарушается.

Несмотря на создание национальных и международных рекомендаций по лечению саркоидоза, реальная практика применения ГКС далека от универ-

сального подхода: например, в США в 2025 г. медиана начальной дозы преднизолон у пульмонологов составляла 35 мг, а у врачей общей практики – 20 мг [18]. Публикация «оптимистических» работ об эффективности краткосрочного применения ГКС при синдроме Лефгрена продолжается, но без оценки отдаленных последствий такой практики [19].

Концепция необходимости длительной и непрерывной терапии саркоидоза была предложена *Марком Джадсоном* [20]. На рис. 1 представлены 2 варианта лечения саркоидоза. Продолжительность одного из них (лечение А) превышает естественное течение заболевания, тогда как продолжительность другого (лечение В) – нет. Хотя оба метода лечения поначалу эффективны, лечение А не приводит к рецидиву, а лечение В приводит к рецидиву не из-за низкой эффективности терапии, а потому, что продолжительность терапии А превышает естественную продолжительность заболевания, тогда как продолжительность лечения В не смогла превзойти продолжительность заболевания.

Последствия длительного применения ГКС были показаны по данным ретроспективного анализа с участием больных саркоидозом ( $n > 10\,000$ ), проведенного в Японии. Пероральные ГКС (пГКС) были назначены 25,2 % пациентов, средняя годовая доза составляла 1 645 мг. Распространенными сопутствующими заболеваниями, возникшими после этой терапии, были сахарный диабет 2-го типа (21,6–50,0 %), нарушения сна (25,1–36,0 %) и переломы костей (8,2 %) [21].

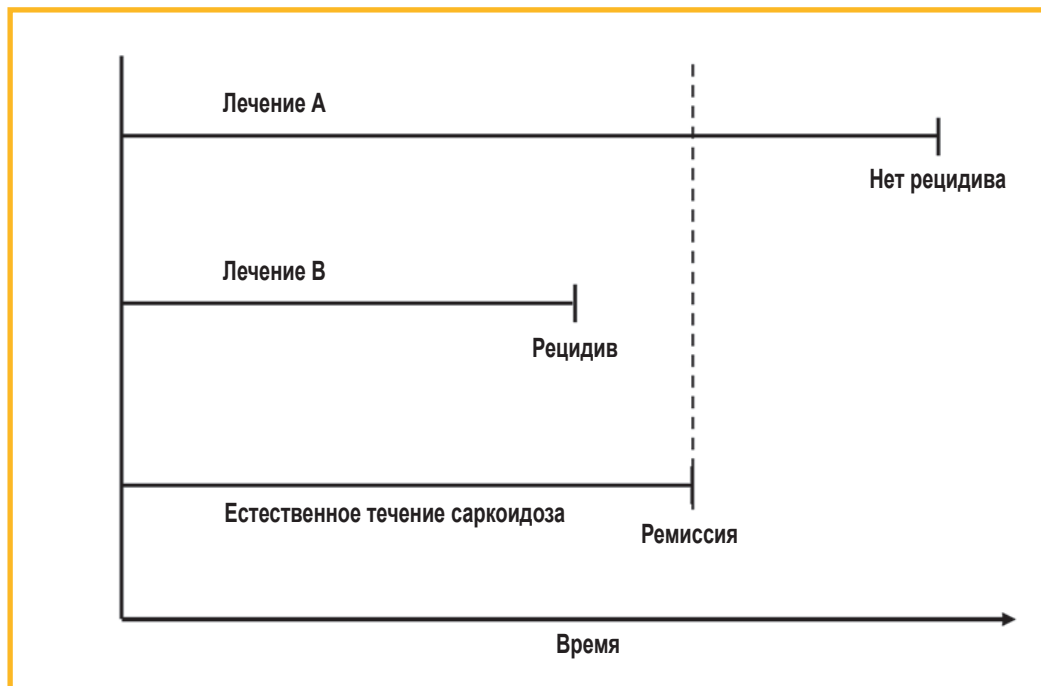


Рис. 1. Если длительность терапии превышает длительность активности заболевания (лечение А), то рецидива после прекращения терапии не будет [20]. Если длительность терапии короче длительности активной стадии заболевания (лечение В), то после отмены будет рецидив (рисунок публикуется с согласия *M. Judson*)

Figure 1. If the duration of therapy exceeds the duration of disease activity (Treatment A), then there will be no relapse after discontinuation of therapy [20]. If the duration of therapy is shorter than the duration of disease activity (Treatment B), then there will be a relapse after discontinuation (Figure published with the consent of *M. Judson*)

\* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

По результатам анализа электронных анкет пациентов с саркоидозом из 34 стран ( $n = 1\,937$ ) показано, что когда-либо применявшиеся пГКС (в настоящее время или в прошлом) были связаны с развитием в 1,3 раза большего числа сопутствующих заболеваний по сравнению с таковыми в отсутствие их применения. Назначение ГКС в прошлом было связано с повышенной вероятностью развития изменений настроения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, кровоизлияний, остеопороза, гиперлипидемии, инфекций, сахарного диабета, увеличением массы тела на 5,9 кг по сравнению с таковой в отсутствие их применения. Влияние ГКС было более выраженным у тех, кто когда-либо получал ГКС, по сравнению с теми, кто никогда их не получал, и было схожим у тех, кто применял ГКС в настоящее время, по сравнению с теми, кто применял ГКС в прошлом [22].

### Метотрексат при саркоидозе

Опыт применения метотрексата (МТТ) при саркоидозе начинается с 1968 г., когда при применении преднизона в течение 6 мес., а затем винпластина эффекта не получено, тогда как использованием МТТ отмечена полная ремиссия [23]. В 2013 г. было достигнуто международное соглашение по применению МТТ при саркоидозе в качестве основного препарата 2-й линии после ГКС как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГКС. Оптимальной была принята доза 15 мг 1 раз в неделю с приемом не ранее чем через 24 ч 5 мг фолиевой кислоты, либо по 1 мг в день [24]. При этом следует помнить, что фолиевая кислота является антитодом МТТ.

В том же году были представлены убедительные данные, что по эффективности и безопасности МТТ превосходит азатиоприн [25], а спустя 1 год по данным проспективного исследования в условиях реальной практики была подтверждена эффективность монотерапии МТТ [26]. Положительный опыт применения МТТ с 2000 г. был описан в 2015 г. По завершении курса приема МТТ 34 (54 %) пациента сообщили об улучшении своего состояния, у 25 (39,7 %) состояние было стабильным, у 4 (6,3 %) констатировано ухудшение. Также продемонстрирован хороший профиль безопасности МТТ: нежелательные явления (НЯ) стали причиной его отмены только в 12,6 % случаев [27].

Сравнение эффективности и безопасности МТТ и преднизолона было проведено в разных аспектах. Так, при анкетировании больных саркоидозом ( $n = 67$ ) было показано, что при равной эффективности частота и количество разных проявлений значимых НЯ была значимо ниже при применении МТТ по сравнению с преднизолоном [28]. Равная эффективность по влиянию на показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также по оценке влияния на свое состояние при анкетировании пациентов ( $n = 137$ ) было подтверждено в работе *V.Kahlmann et al.* [29].

По данным многоцентрового рандомизированного контролируемого открытого исследования PREDMETH (*ClinicalTrials.gov*: NCT04314193) 138 ран-

доминированным пациентам был назначен прием преднизона ( $n = 70$ ) и МТТ ( $n = 68$ ) [30]. Граница наименьшей эффективности была установлена на уровне 5 %. Среднее изменение прогнозируемого ФЖЕЛ составило 6,75 % для преднизона и 6,11 % – в группе МТТ, причем последний оказывал гораздо более медленный эффект. Согласно вторичным результатам, включая диффузионную способность легких по оксиду углерода и уровень растворимого рецептора интерлейкина-2, подтверждены первичные результаты, показано также сопоставимое клиническое улучшение в обеих группах. НЯ наблюдались у одинакового числа пациентов в обеих группах исследования, но профиль побочных явлений различался. При приеме преднизона наблюдались увеличение массы тела, бессонница и повышение аппетита, а при приеме МТТ – тошнота, усталость и любые отклонения от нормы показателей функции печени [30]. Побочные эффекты, связанные с МТТ, носили временный характер и могли эффективно контролироваться путем корректировки дозировки или изменения способа введения. Подчеркнуто, что преднизон предпочтительнее для быстрого облегчения симптомов и, возможно, его дозу логично было бы постепенно снижать и терапию прекращать раньше, а затем лечить пациента только МТТ [31]. Наиболее частыми и стойкими побочными эффектами в группе МТТ были усталость (15 %), тошнота (13 %) и отклонения в показателях функции печени (12 %), тогда как в группе преднизона наблюдались повышение аппетита (13 %), увеличение массы тела (39 %) и бессонница (16 %) [32].

В рамках исследования PREDMETH было также показано, что во время лечения МТТ процентное содержание промежуточных моноцитов периферической крови не менялось в течение 24 нед., тогда как у пациентов, получавших преднизон, процент промежуточных моноцитов значительно снизился, что привело к изменению в среднем на –61 % через 4 нед., –50 % – через 16 нед. и –42 % – через 24 нед. В отличие от преднизона, противовоспалительный эффект МТТ у пациентов с саркоидозом не был связан с влиянием на моноциты в периферическом кровотоке [33]. В том же году были опубликованы отклики на это исследование. Подчеркивалось, что ранее применение ГКС для лечения саркоидоза (SARCORT) приводило к тому, что у  $\leq 45$  % пациентов, получавших 6-месячный курс преднизона для лечения саркоидоза легких, через 12–18 мес. после прекращения терапии наблюдался рецидив заболевания. Накопленный опыт логично подводил к последовательному применению ГКС и МТТ [34].

За несколько лет до публикации указанных работ были представлены результаты контролируемого проспективного исследования с участием больных саркоидозом ( $n = 493$ ), получавших ГКС. Отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода имело значимые причины смещений. Так, при применении ГКС без начального наблюдения отмечено ухудшение прогноза (ОШ – 0,5), длительность начального курса ГКС составила  $\leq 6$  мес. (ОШ – 0,4), тогда как при переходе с ГКС на МТТ вместо повторного курса ГКС значи-

мо улучшался прогноз течения саркоидоза (ОШ – 15,1) [35].

Безусловно, при применении МТТ следует четко учитывать противопоказания к его применению, отличающие его от ГКС. Прежде всего это тератогенность препарата, при которой требуется контрацепция, если препарат принимает женщина [36]. В то же время по данным систематического обзора и метаанализа показано, что прием МТТ мужчиной не приводит к повышению риска врожденных пороков развития, мертворождения или преждевременных родов у его партнерши. Этими результатами подтверждается безопасность для плода воздействие МТТ на отца [37]. Кроме того, препарат может влиять на функцию печени и показатели периферической крови, однако по данным ретроспективного анализа с участием пациентов ( $n = 607$ ), наблюдаемых в клинике саркоидоза

Университета Цинциннати (США) в течение 6 лет, выявлено умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы (более чем 3-кратное превышение верхней границы нормы) только у 9 (1,6 %) пациентов. Количество лейкоцитов  $< 1\ 500$  клеток на  $1\ \text{мл}^3$  было отмечено у 1 пациента [38].

В справочнике Видаль [39] среди редких НЯ упоминаются фиброз легких, дыхательная недостаточность, альвеолит, интерстициальный пневмонит. В 2021 г. опубликован систематический обзор, соответствующий требованиям PRISMA, который был зарегистрирован в электронном виде в PROSPERO под номером 2018 ID CRD4201808783, целью которого являлся ответ на вопрос: вызывает ли применение МТТ прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)? Были отобраны 29 статей, по данным 13 из которых подтвердилась гипотеза о том, что МТТ

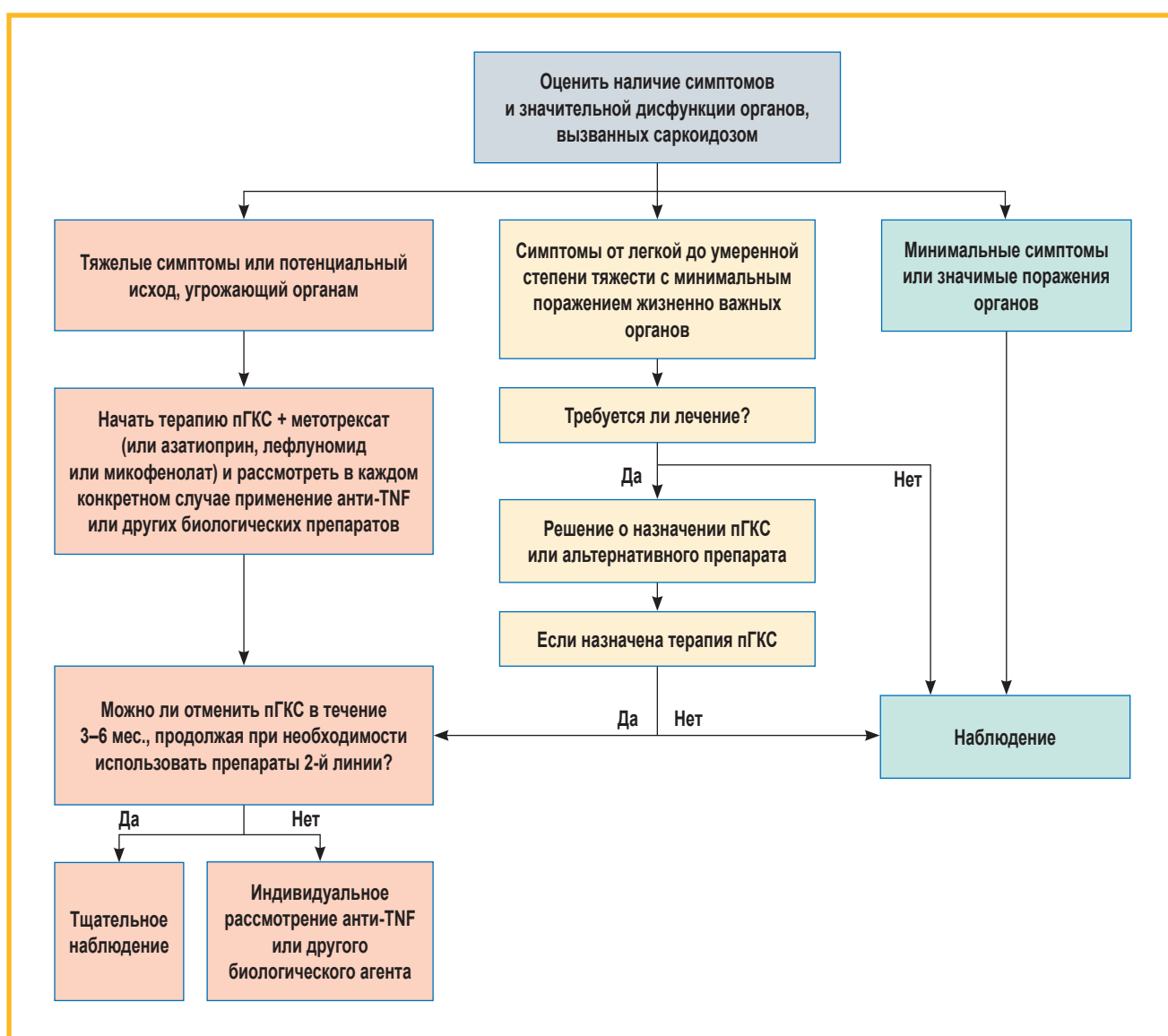


Рис. 2. Подход к лечению саркоидоза и способы сокращения использования и продолжительности применения пероральных глюкокортикостероидов. Пациентов, получающих терапию пероральными глюкокортикостероидами, необходимо обследовать каждые 1–3 мес. на предмет отмены пероральных глюкокортикостероидов [34]

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; пГКС – пероральные глюкокортикостероиды; TNF – фактор некроза опухоли.

Figure 2. Approach to the treatment of sarcoidosis and methods for reducing the use and duration of oral corticosteroids. Patients receiving oral corticosteroid therapy should be monitored every 1 – 3 months for the discontinuation of oral corticosteroids [34]

вызывает фиброзирующие изменения в легких, но все они имели низкую оценку качества по шкале Даунса и Блэка (< 6 / 27). Риск систематической ошибки был высоким. Данные 16 статей, опровергающих утверждение о том, что МТТ вызывает ИЗЛ, имели более высокое качество, о чем свидетельствует их оценка по шкале Даунса и Блэка. Был сделан вывод о том, что МТТ не вызывает ИЗЛ. Более того, по данным 3 исследований отмечено, что лечение МТТ оказывало благоприятное влияние на ИЗЛ, ассоциированное с ревматоидным артритом, за счет замедления прогрессии интерстициальных изменений [40]. В том же году по результатам анализа датского регистра риска развития ИЗЛ при применении МТТ также не выявлено [41]. В случае дерматомиозита при применении МТТ не отмечено увеличения риска развития интерстициальных изменений [42]. Таким образом, можно предположить, что развитие ИЗЛ связано с основными ревматоидными заболеваниями, что сейчас отнесено к причинам прогрессирующего легочного фиброза, а МТТ был просто часто применяемым препаратом, последствия применения которого не имели строгих причинно-следственных связей. И наконец, безусловно, нужно учитывать иммуносупрессивный эффект МТТ, отличный по реализации механизма действия от ГКС [33], что может приводить к инфекционным осложнениям [39].

Таким образом, накопленный мировой опыт применения как ГКС, так и МТТ при саркоидозе позволил обсуждать новую позицию в лечении этого гранулематоза.

### Смена позиции в лечении саркоидоза

В ноябре 2025 г. опубликована работа «Изменение парадигмы в кортикостероидной терапии саркоидоза: позиционный документ Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний, одобренный Американской ассоциацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний» [34]. Схематично эта позиция отражена на рис. 2.

Ключевые положения этой парадигмы состоят в следующем:

- концепция безопасного длительного применения низких доз пГКС в настоящее время окончательно дискредитирована;
- чрезмерное использование пГКС в краткосрочной и долгосрочной перспективе лечения саркоидоза следует рассматривать как позицию, требующую пересмотра;
- первичное применение пГКС по-прежнему необходимо при тяжелом поражении основных органов или когда при тяжелых симптомах требуется быстрое облегчение, но пГКС следует рассматривать в качестве начальной переходной терапии, в идеале — не дольше 3–4 мес., с последующим переходом на препарат 2-го ряда, оставляя предпочтение за МТТ;
- в других ситуациях, при которых требуется лечение, следует рассмотреть альтернативы пГКС;
- у пациентов, которые уже длительно принимают пГКС, ключевой целью является немедленная от-

мена ГКС с заменой на альтернативный препарат при наличии оснований для продолжения иммуносупрессивной терапии.

### Заключение

При использовании обновленного подхода учтена позиция *M. Judson* [20], обосновывающая длительность контроля над саркоидозом, частоту НЯ на продолжительную терапию ГКС и опыт применения МТТ как при этом гранулематозе, так и при ревматологических заболеваниях. Несмотря на то, что в некоторых руководствах по-прежнему в качестве терапии 1-й линии рекомендуется использование ГКС, согласно последним данным показано, что сГКС и преднизон оказывают сопоставимое воздействие на функцию легких, хотя и различаются по профилю побочных эффектов и времени до достижения эффекта [32].

Согласно данной концепции, поиск и применение других препаратов 2-й линии и даже биологической терапии не отрицаются, при условии, что доказательная база их применения достигнет хотя бы уровня МТТ. Ответ на вопрос, может ли саркоидоз быть излечен, зависит от фенотипов саркоидоза. Будущие клинические и фундаментальные исследования таких фенотипов могут привести к открытию иммунопатогенетических механизмов, участвующих в купировании саркоидоза [43].

Таким образом, применение МТТ в ситуациях, изложенных выше, является прогрессивным шагом, позволяющим улучшить эффективность терапии и заметно снизить НЯ по сравнению с приемом сГКС.

### Литература

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.
2. 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.
3. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
4. Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., eds. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society; 2022. DOI: 10.1183/2312508X.erm9622.
5. Визель А.А., Калвер Д.А., Визель И.Ю. и др. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40.
6. Sekeramayi T., Naim T., Tjarks J. et al. Efficient pair, hydroxychloroquine monotherapy for tattoo-associated sarcoidosis. *BMJ Case Rep*. 2025; 18 (8): e265113. DOI: 10.1136/bcr-2025-265113.
7. Geladari V., Liaveri P., Liapis G. et al. Systemic sarcoidosis presenting with hypercalcemia, acute kidney injury, and diffuse lymphadenopathy: unlocking Pandora's box. *Cureus*. 2025; 17 (6): e85882. DOI: 10.7759/cureus.85882.
8. Culver D.A., Wells A.U. When to treat sarcoidosis. In: Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., eds. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society. 2022: 316–327. DOI: 10.1183/2312508X.10033520.
9. Löfgren S. Erythema nodosum: Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. Stockholm: P.A. Norstedt & Söner; 1946. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/284892389\\_Erythema\\_nodosum\\_Studies\\_on\\_etiology\\_and\\_pathogenesis\\_in\\_185\\_adult\\_cases](https://www.researchgate.net/publication/284892389_Erythema_nodosum_Studies_on_etiology_and_pathogenesis_in_185_adult_cases)
10. Rubio-Rivas M., Franco J., Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behav-

- ioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020; 87 (2): 141–147. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.10.001.
11. Marcoval J., Iriarte A., Rocamora Blanch G., Mañá J. Erythema nodosum in sarcoidosis: Relationship with extrathoracic involvement and prognostic significance. *Dermatology*. 2025; 241 (2): 143–148. DOI: 10.1159/000542407.
  12. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren syndrome: A mosaic of sarcoidosis phenotypes. *Cureus*. 2024; 16 (1): e52317. DOI: 10.7759/cureus.52317.
  13. Sones M., Israel H.L., Dratman M.B., Frank J.H. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1951; 244 (6): 209–213. DOI: 10.1056/NEJM195102082440606.
  14. Michael M. Jr. Symposium on cortisone and ACTH: the treatment of sarcoidosis with cortisone. *Trans. Annu. Meet. Natl. Tuberc. Assoc.* 1951; 47: 65–68. PMID: 14893361.
  15. Curtis A.C., Taylor H. Jr, Grekin R.H. Sarcoidosis results of treatment with varying amounts of calciferol and dihydrotachysterol. *J. Invest. Dermatol.* 1947; 9 (3): 131–150. PMID: 20269090.
  16. Hertzog F.C. Jr. Absorption of Boeck's sarcoid iris nodule with systemic prednisone. *AMA Arch. Ophthalmol.* 1956; 56 (1): 135–137. DOI: 10.1001/archophth.1956.00930040143015.
  17. Rosha D. A hypothesis to explain the genesis of sarcoidosis. In: Stojić J., ed. Sarcoidosis – diagnosis, research, and therapy of a granulomatous disease of unknown etiology. *Open Access Peer-Reviewed Edited Volume*. 2023: 175–181. DOI: 10.5772/intechopen.1003817.
  18. Sweiss N.J., Elfessi Z.Z., Sidhu M.K., Rubinstein I. Disparate prednisone starting dosages for systemic corticosteroid-naïve veterans with active sarcoidosis. *Fed. Pract.* 2025; 42 (7): 274–276. DOI: 10.12788/fp.0605.
  19. Hassan M. Löfgren's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (4): 389. DOI: 10.1056/NEJMimc2501706.
  20. Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (10): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.013.
  21. Miyashita K., Hashimoto K., Maeda S., Suda T. Current epidemiological and clinical features of sarcoidosis in Japan: a nationwide claims data study. *Cureus*. 2025; 17 (5): e83328. DOI: 10.7759/cureus.83328.
  22. Harper L.J., Baughman R.P., Lower E.E. et al. Incidence of new comorbidities after steroid use in patients with sarcoidosis: an international cross-sectional survey. *Chest*. 2025; S0012-3692(25)05843-X. DOI: 10.1016/j.chest.2025.11.048.
  23. Lacher M.J. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69 (6): 1247–1248. DOI: 10.7326/0003-4819-69-6-1247.
  24. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.
  25. Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013; 144 (3): 805–812. DOI: 10.1378/chest.12-1728.
  26. Goljan-Geremek A., Bednarek M., Franczuk M. et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (6): 518–533. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0069.
  27. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования). *Клиническая медицина*. 2015; 93 (1): 41–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontroliruемого-prospektivnogo-issledovaniya?ysclid=mo9xhprnb4304126062>
  28. Kahlmann V., Moor C.C., Veltkamp M., Wijsenbeek M.S. Patient reported side-effects of prednisone and methotrexate in a real-world sarcoidosis population. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211031935. DOI: 10.1177/14799731211031935.
  29. Kahlmann V., Moor C.C., Mostard R.L.M. et al. Patient experiences with prednisone and methotrexate: results of the PREDMETH trial. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): OA5506. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.OA5506.
  30. Kahlmann V., Janssen Bonás M., Moor C.C. et al. First-Line treatment of pulmonary sarcoidosis with prednisone or methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (3): 231–242. DOI: 10.1056/NEJMoa2501443.
  31. Lamprecht D.J. First-line treatment of pulmonary sarcoidosis with prednisone or methotrexate. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2025; 31 (3): e4189. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12622874/>
  32. Miedema J.R., Bonella F., Buschulte K. et al. Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur. Respir. J.* 2026; 67 (2): 2501324. DOI: 10.1183/13993003.01324-2025.
  33. Bonas M.J., Benschop-Roodenburg C., Kraaijvanger R. et al. Effect of methotrexate and prednisone on intermediate monocytes in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): PA5131. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA5131.
  34. Wells A.U., Lower E.E., Baughman R.P. et al. A paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis: a World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders position paper, endorsed by the Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Lancet Respir. Med.* 2025; 14 (4): 363–374. DOI: 10.1016/S2213-2600(25)00338-8.
  35. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю. и др. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644.
  36. Huddleston E.M., Saag K.G. Methotrexate: Use in the post Dobbs v. Jackson Era. *J. Clin. Rheumatol.* 2024; 30 (7, Suppl.): S2–4. DOI: 10.1097/RHU.0000000000002130.
  37. Uysal N., Yilmaz H., Gungor M. et al. Pregnancy outcomes following paternal methotrexate exposure: a systematic review and meta-analysis. *Birth. Defects. Res.* 2025; 117 (11): e2542. DOI: 10.1002/bdr2.2542.
  38. Baughman R.P., Cremers J.P., Harmon M. et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic and hepatic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020; 37 (3): e2020001. DOI: 10.36141/svdl.v37i3.9362.
  39. Визель: справочник лекарственных препаратов. Метотрексат (Methotrexate): инструкция по применению. Доступно на: [https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate\\_\\_13437](https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate__13437)
  40. Dawson J.K., Quah E., Earnshaw B. et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol. Int.* 2021; 41 (6): 1055–1064. DOI: 10.1007/s00296-020-04773-4.
  41. Kohlhäufel M. Methotrexat schädigt Lunge nicht. *MMW Fortschr. Med.* 2021; 163 (4): 30–31. DOI: 10.1007/s15006-021-9683-3.
  42. Shah J.T., Richardson W.M., Mittal L. et al. Methotrexate use and risk of interstitial lung disease in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2024; 160 (6): 676–678. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.0785.
  43. Spagnolo P., Judson M.A. Can sarcoidosis be cured? *Curr. Opin. Immunol.* 2025; 96: 102637. DOI: 10.1016/j.coi.2025.102637.

Поступила: 14.01.26

Принята к печати: 21.02.26

## References

1. Vigel A.A., ed. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
2. 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).
3. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
4. Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., eds. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society; 2022. DOI: 10.1183/2312508X.erm9622.
5. Vigel A.A., Culver D.A., Vigel I.Yu. et al. [Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40 (in Russian).
6. Sekeramayi T., Naim T., Tjarks J. et al. Efficient pair, hydroxychloroquine monotherapy for tattoo-associated sarcoidosis. *BMJ Case Rep.* 2025; 18 (8): e265113. DOI: 10.1136/bcr-2025-265113.
7. Geladari V., Liaveri P., Liapis G. et al. Systemic sarcoidosis presenting with hypercalcemia, acute kidney injury, and diffuse lymphadenopathy: unlocking Pandora's box. *Cureus*. 2025; 17 (6): e85882. DOI: 10.7759/cureus.85882.

8. Culver D.A., Wells A.U. When to treat sarcoidosis. In: Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D., eds. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society. 2022: 316–327. DOI: 10.1183/2312508X.10033520.
9. Löfgren S. Erythema nodosum: Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. Stockholm: P.A. Norstedt & Söner; 1946. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/284892389\\_Erythema\\_nodosum\\_Studies\\_on\\_etiology\\_and\\_pathogenesis\\_in\\_185\\_adult\\_cases](https://www.researchgate.net/publication/284892389_Erythema_nodosum_Studies_on_etiology_and_pathogenesis_in_185_adult_cases)
10. Rubio-Rivas M., Franco J., Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020; 87 (2): 141–147. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.10.001.
11. Marcoval J., Iriarte A., Rocamora Blanch G., Mañá J. Erythema nodosum in sarcoidosis: Relationship with extrathoracic involvement and prognostic significance. *Dermatology*. 2025; 241 (2): 143–148. DOI: 10.1159/000542407.
12. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren syndrome: A mosaic of sarcoidosis phenotypes. *Cureus*. 2024; 16 (1): e52317. DOI: 10.7759/cureus.52317.
13. Sones M., Israel H.L., Dratman M.B., Frank J.H. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1951; 244 (6): 209–213. DOI: 10.1056/NEJM195102082440606.
14. Michael M. Jr. Symposium on cortisone and ACTH: the treatment of sarcoidosis with cortisone. *Trans. Annu. Meet. Natl. Tuberc. Assoc.* 1951; 47: 65–68. PMID: 14893361.
15. Curtis A.C., Taylor H. Jr, Grekin R.H. Sarcoidosis results of treatment with varying amounts of calciferol and dihydrotachysterol. *J. Invest. Dermatol.* 1947; 9 (3): 131–150. PMID: 20269090.
16. Hertzog F.C. Jr. Absorption of Boeck's sarcoid iris nodule with systemic prednisone. *AMA Arch. Ophthalmol.* 1956; 56 (1): 135–137. DOI: 10.1001/archoph.1956.00930040143015.
17. Rosha D. A hypothesis to explain the genesis of sarcoidosis. In: Stojšić J., ed. Sarcoidosis – diagnosis, research, and therapy of a granulomatous disease of unknown etiology. *Open Access Peer-Reviewed Edited Volume*. 2023: 175–181. DOI: 10.5772/intechopen.1003817.
18. Sweiss N.J., Elfessi Z.Z., Sidhu M.K., Rubinstein I. Disparate prednisone starting dosages for systemic corticosteroid-naïve veterans with active sarcoidosis. *Fed. Pract.* 2025; 42 (7): 274–276. DOI: 10.12788/fp.0605.
19. Hassan M. Löfgren's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (4): 389. DOI: 10.1056/NEJMicm2501706.
20. Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (10): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.013.
21. Miyashita K., Hashimoto K., Maeda S., Suda T. Current epidemiological and clinical features of sarcoidosis in Japan: a nationwide claims data study. *Cureus*. 2025; 17 (5): e83328. DOI: 10.7759/cureus.83328.
22. Harper L.J., Baughman R.P., Lower E.E. et al. Incidence of new comorbidities after steroid use in patients with sarcoidosis: an international cross-sectional survey. *Chest*. 2025; S0012-3692(25)05843-X. DOI: 10.1016/j.chest.2025.11.048.
23. Lacher M.J. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69 (6): 1247–1248. DOI: 10.7326/0003-4819-69-6-1247.
24. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.
25. Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013; 144 (3): 805–812. DOI: 10.1378/chest.12-1728.
26. Goljan-Geremek A., Bednarek M., Franczuk M. et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (6): 518–533. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0069.
27. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu. [Use of methotrexate in sarcoidosis (according to data from a controlled prospective study)]. *Klinicheskaia meditsina*. 2015; 93 (1): 41–46. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontroli-ruemogo-prospektivnogo-issledovaniya?ysclid=mo9xhprnb4304126062> (in Russian).
28. Kahlmann V., Moor C.C., Veltkamp M., Wijsenbeek M.S. Patient reported side-effects of prednisone and methotrexate in a real-world sarcoidosis population. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211031935. DOI: 10.1177/14799731211031935.
29. Kahlmann V., Moor C.C., Mostard R.L.M. et al. Patient experiences with prednisone and methotrexate: results of the PREDMETH trial. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): OA5506. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.OA5506.
30. Kahlmann V., Janssen Bonás M., Moor C.C. et al. First-Line treatment of pulmonary sarcoidosis with prednisone or methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (3): 231–242. DOI: 10.1056/NEJMoa2501443.
31. Lamprecht D.J. First-line treatment of pulmonary sarcoidosis with prednisone or methotrexate. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2025; 31 (3): e4189. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12622874/>
32. Miedema J.R., Bonella F., Buschulte K. et al. Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur. Respir. J.* 2026; 67 (2): 2501324. DOI: 10.1183/13993003.01324-2025.
33. Bonas M.J., Benschop-Roodenburg C., Kraaijvanger R. et al. Effect of methotrexate and prednisone on intermediate monocytes in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (Suppl. 69): PA5131. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA5131.
34. Wells A.U., Lower E.E., Baughman R.P. et al. A paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis: a World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders position paper, endorsed by the Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Lancet Respir. Med.* 2025; 14 (4): 363–374. DOI: 10.1016/S2213-2600(25)00338-8.
35. Vizeľ A.A., Avdeev S.N., Vizeľ I.Yu. [Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644 (in Russian).
36. Huddleston E.M., Saag K.G. Methotrexate: Use in the post Dobbs v. Jackson Era. *J. Clin. Rheumatol.* 2024; 30 (7, Suppl.): S2–4. DOI: 10.1097/RHU.0000000000002130.
37. Uysal N., Yilmaz H., Gungor M. et al. Pregnancy outcomes following paternal methotrexate exposure: a systematic review and meta-analysis. *Birth. Defects. Res.* 2025; 117 (11): e2542. DOI: 10.1002/bdr2.2542.
38. Baughman R.P., Cremers J.P., Harmon M. et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic and hepatic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020; 37 (3): e2020001. DOI: 10.36141/svdl.v37i3.9362.
39. Vidal: Drug handbook. [Methotrexate: instructions for use]. Available at: [https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate\\_\\_13437](https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate__13437) (in Russian).
40. Dawson J.K., Quah E., Earnshaw B. et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol. Int.* 2021; 41 (6): 1055–1064. DOI: 10.1007/s00296-020-04773-4.
41. Kohlhauff M. Methotrexat schädigt Lunge nicht. *MMW Fortschr. Med.* 2021; 163 (4): 30–31. DOI: 10.1007/s15006-021-9683-3.
42. Shah J.T., Richardson W.M., Mittal L. et al. Methotrexate use and risk of interstitial lung disease in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2024; 160 (6): 676–678. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.0785.
43. Spagnolo P., Judson M.A. Can sarcoidosis be cured? *Curr. Opin. Immunol.* 2025; 96: 102637. DOI: 10.1016/j.coi.2025.102637.

Received: January 14, 2026

Accepted for publication: February 21, 2026

### 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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology 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-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Faculty of Additional Professional Education Institute of Continuing Education and Professional Development, 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.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Визель Ирина Юрьевна** – д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, профессор 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 (SPIN-код: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Department of Phthysiology 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 (SPIN-code: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

### Участие авторов

**Визель А.А., Авдеев С.Н.** – концепция статьи, окончательная редакция  
**Авдеев С.Н., Визель А.А., Визель И.Ю.** – методика  
**Визель А.А., Визель И.Ю.** – сбор материала, перевод на английский  
**Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю.** – написание, первоначальная черновая подготовка

**Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель А.А.** – написание, рецензирование и редактирование, администрирование проекта  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### Authors Contribution

**Vizel A.A., Avdeev S.N.** – concept of the article, final revision  
**Avdeev S.N., Vizel A.A., Vizel I.Yu.** – methodology  
**Vizel A.A., Vizel I.Yu.** – collection of data, translation into English  
**Vizel A.A., Belevskiy A.S., Vizel I.Yu.** – writing, initial draft

**Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vizel A.A.** – writing, review and editing, project administration  
All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Лимфангиолейомиоматоз: краткий обзор литературы и клинические наблюдения

И.В.Лещенко<sup>1-3</sup> ✉, Т.В.Глушкова<sup>2</sup>, Н.Д.Пономарева<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>2</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, 50
- <sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- <sup>4</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

## Резюме

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое прогрессирующее заболевание легких неопластического характера, характеризующееся чрезмерной пролиферацией гладкомышечных клеток и приводящее к развитию кистозного поражения легких. В основе заболевания – мутации в генах комплекса туберозного склероза *TSC1* или *TSC2*. Страдают ЛАМ преимущественно женщины. ЛАМ регистрируется у больных с туберозным склерозом и в качестве спорадического заболевания. **Целью** работы являлось демонстрация обзора литературы и данных клинических наблюдений за пациентами с ЛАМ. **Материалы и методы.** Краткий обзор литературы подготовлен с использованием ресурсов *Scopus* и *PubMed*. Приведены данные собственных клинических наблюдений. **Результаты.** Представлены обзор литературы и 2 клинических наблюдения за пациентами с ЛАМ, по результатам которых стратифицированы факторы неблагоприятного прогноза: множественные тонкостенные воздушные кисты у 1-й больной в перименопаузальном периоде, осложнившиеся рецидивирующим пневмотораксом, поражением левой почки (ангиомиолипома). У 2-й больной на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов развилась прогрессирующая дыхательная недостаточность, выявлены диффузно распространенные прогрессирующие тонкостенные кисты в легких, сопровождающиеся падением диффузионной способности легких. **Заключение.** Для первичной диагностики ЛАМ требуется мультидисциплинарный подход, а при его выявлении необходимо тщательное обследование и внимательное наблюдение.

**Ключевые слова:** лимфангиолейомиоматоз; ангиомиолипома, ингибиторы mTOR.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

**Этическая экспертиза.** У каждого пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

© Лещенко И.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Пономарева Н.Д. Лимфангиолейомиоматоз: краткий обзор литературы и клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 489–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-489-496

# Lymphangiomyomatosis: a brief literature review and clinical cases

Igor V. Leshchenko<sup>1-3</sup> ✉, Tatiana V. Glushkova<sup>2</sup>, Natal'ya D. Ponomareva<sup>4</sup>

- <sup>1</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>2</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- <sup>3</sup> Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- <sup>4</sup> State Autonomic Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1”: ul. Volgogradskaya 185, Ekaterinburg, 620102, Russia

## Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare, progressive, neoplastic lung disease characterized by excessive smooth muscle cell proliferation, leading to the development of cystic lung lesions. The disease is caused by mutations in the tuberous sclerosis complex (*TSC1*) or *TSC2* genes. It predominantly affects women. LAM is diagnosed in patients with tuberous sclerosis (TS-LAM) and as a sporadic disease (sporadic LAM, sLAM). **The aim** of this study was to review the literature and present clinical data on patients with LAM. **Methods.** A brief literature review was prepared using *Scopus* and *PubMed* databases. Data from our own clinical observations are presented. **Results.** A literature review and two clinical observations of patients with LAM are presented, stratifying factors of an unfavorable prognosis. The first patient was premenopausal and had multiple thin-walled air cysts, complicated by recurrent pneumothorax and left kidney damage (angiomyolipoma). The second patient was taking combined oral contraceptives and presented with progressive respiratory failure with diffusely distributed progressive thin-walled cysts in the lungs,

accompanied by a decrease in the lung diffusion capacity. **Conclusion.** Initial diagnosis of LAM requires a multidisciplinary approach, and once detected, a thorough examination and close monitoring are necessary.

**Key words:** lymphangiomyomatosis; angiomyolipoma; mTOR inhibitors.

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

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

Ethical review. Consent for participation in the publish was obtained from each patient.

© Leshchenko I.V. et al., 2026

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V., Ponomareva N.D. Lymphangiomyomatosis: a brief literature review and clinical cases. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 489–496 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-489-496

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое прогрессирующее неопластическое заболевание, характеризующееся аномальным разрастанием гладкомышечных клеток в кровеносных, лимфатических сосудах и альвеолах, приводящее к формированию кист в легочной ткани и развитию респираторных симптомов, усталости, снижению толерантности к физической нагрузке [1]. Поражает преимущественно женщин детородного возраста, распространенность составляет 5 случаев на 1 млн женщин, средний возраст — 34 года [2, 3]. По мировым данным, распространенность в настоящее время составляет 80 000 больных на 4 млрд женщин [4]. В редких случаях ЛАМ встречается у мужчин [5].

ЛАМ может проявляться в качестве самостоятельного заболевания (спорадический ЛАМ — С-ЛАМ) или в ассоциации с туберозным склерозом (ТС-ЛАМ). Распространенность ТС-ЛАМ в 5–10 раз выше по сравнению с С-ЛАМ [3].

Основу патогенеза ЛАМ составляет гиперактивация сигнального пути рапамицина-1 (mTOR1), который регулирует процессы пролиферации клеток [6]. Активация указанного пути приводит к чрезмерному делению аномальных гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток), метастазирование которых по кровеносным и лимфатическим путям объясняет полиорганность проявлений.

Патогенетическая основа С-ЛАМ и ТС-ЛАМ — это мутации в комплексе генов *TSC1* или *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex* — TSC). Однако при С-ЛАМ развиваются соматические мутации в генах *TSC1* или *TSC2*, а не зародышевые, как при ТС-ЛАМ. Именно этим объясняются фенотипические различия в преобладающем поражении респираторной системы, отсутствии системных проявлений и наследственного бремени у больных с С-ЛАМ по сравнению с ТС-ЛАМ [2]. Клетки ЛАМ могут состоять из двух субпопуляций: миофибробластоподобные веретенообразные клетки, экспрессирующие белки гладкой мускулатуры ( $\alpha$ -актин, десмин, виментин), и эпителиоподобные клетки, экспрессирующие гликопротеин S100 (специфический маркер меланомы и незрелых меланоцитов, выявляющийся при контакте с антигенами к клеткам черной меланомы человека-45 (HMB45) при иммуногистохимическом исследовании) [7]. Дополнительно экспрессируются рецепторы к эстрогену и прогестерону, стимуляция которых приводит к усилению пролиферации и миграции ЛАМ-клеток [2]. Кроме представленных данных, в настоящее время в патогенезе уделяется внимание негативному влия-

нию матриксных металлопротеиназ-2 и нейтрофило-стимулирующих факторов на течение заболевания [2].

Диагностика ЛАМ строится на основании клинических, рентгенологических, лабораторных и, при необходимости, генетических данных. Диагноз ТС-ЛАМ подтверждается при условии наличия установленных критериев (больших и малых). Диагноз С-ЛАМ, при исключении ТС-ЛАМ и других кистозных заболеваний легких, устанавливается как определенный, вероятный или возможный [8].

В регистр Свердловской области включены 16 пациентов (100 % — женщины), у 3 (19 %) из них диагностирован ТС-ЛАМ, у остальных — С-ЛАМ. Хирургическая верификация заболевания выполнена у 10 (62 %) больных, у 8 (50 %) из них верифицирован С-ЛАМ, у 2 (12 %) — ТС-ЛАМ. Обращает на себя внимание факт проживания 4 пациенток, не имеющих между собой родства, в одном городе (население — 160 000 человек).

#### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка И. 1990 года рождения. Считает себя больной с 22.10.19, когда после резкого подъема из положения лежа отметила появление острой боли в грудной клетке справа, сопровождающейся одышкой. Госпитализирована неотложно в стационар по месту жительства, где диагностирован правосторонний пневмоторакс, выполнено дренирование плевральной полости по Петрову. В связи с выявлением множественных тонкостенных воздушных кист по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) заподозрен впервые диагноз ЛАМ. В связи с неудовлетворительным разрешением пневмоторакса переведена в торакальное отделение другого медицинского учреждения.

07.11.19 выполнены видеоторакоскопия справа, конверсия в торакотомию, резекция S3, 6 и части апикального правого легкого, плевродез. По данным гистологического исследования морфологическая картина соответствует ЛАМ, иммуногистохимическое исследование не проводилось.

12.10.20 после незначительной физической нагрузки развился спонтанный пневмоторакс слева. Неотложно госпитализирована в стационар по месту жительства, выполнено дренирование левой плевральной полости.

19.06.21 специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации установлен диагноз ЛАМ. Назначена патогенетическая терапия ингибитором мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) — сиролimus 1 мг в сутки, старт терапии — 13.05.22.

В 2022 г. установлена II группа инвалидности. 29.09.22 повторно консультирована в экспертном центре. В связи со снижением (с 44,6 до 31,9 %) диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) доза препарата увеличена до 2 мг в сутки в динамике. В настоящее время дозировка сохраняется прежней (2 мг в сутки).

Клиническая картина бронхообструктивного синдрома, подтвержденная соответствующими данными спирометрии. Рекомендована бронхолитическая терапия (индакатерол 150 мкг по 1 дозе в сутки длительно). В дальнейшем индакатерол заменен на тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки в связи с плохой переносимостью  $\beta_2$ -агониста в виде тахикардии.

**Анамнез жизни.** По данным регулярного ежегодного рентгенологического исследования изменения в легочной ткани никогда не определялись, КТВР органов грудной клетки (ОГК) не проводилась.

**Профессиональная вредность:** мастер маникюра с 2022 г. Стажа курения нет. Травмы и операции отрицает. Наследственность не отягощена. Беременностей – 1 (срочные роды в 2016 г.). В течение последних 6 мес. до дебюта спонтанного пневмоторакса справа (22.10.19) принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК), назначенные гинекологом.

**Первичный общий осмотр.** 10.02.26 физикальные данные – без отклонений от нормы. 6-минутный шаговый тест (6-МШТ): насыщение кислородом гемоглобина капиллярной крови, измеренное методом пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ), – 95–94 %; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 71–112 в минуту; одышка по шкале Борга – 1–3 балла; расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, – 480 м.

**Результаты лабораторных и инструментальных обследований.** Показатели общеклинических исследований крови и мочи, биохимического анализа крови находились в пределах референтных значений, поэтому в данной публикации подробно не приводятся.

15.05.21 по данным КТ органов брюшной полости с контрастным усилением выявлена крупная ( $97 \times 64 \times 62$  мм) ангиомиолипома (АМЛ) в левой почке, неполное удвоение левой почки, множественные липомы в правой доле печени. Консультирована урологом, рекомендован активный контроль над размерами АМЛ.

07.04.22 выполнена эндоваскулярная эмболизация сосудов АМЛ левой почки.

На основании проведенных обследований сформулирован диагноз спорадический ЛАМ, определенный, осложненный рецидивирующими пневмотораксами (22.10.19 – справа, 12.10.21 – слева). Морфологически верифицирован (07.11.19 – видеоторакоскопия справа, конверсия в торакотомию, резекция S3, 6 и части апикального правого легкого, плевродез справа). Хроническая дыхательная недостаточность I степени. Крупная АМЛ левой, частично удвоенной почки. Эндоваскулярная эмболизация сосудов АМЛ 07.04.22.

**Дополнительное обследование.** Эхокардиография от 05.07.23 – в пределах физиологической и возрастной нормы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (ОМТ) от 27.10.24: киста левого яичника (фолликулярная).

Динамика показателей функционального исследования респираторной системы и уровня сатурации с 2021 по 2026 г. представлена в табл. 1.

Динамика данных КТВР с указанием денситометрического (количественного) индекса эмфиземы (ДИЭ, %), представлена на рис. 1. ДИЭ рассчитан в соответствии с плотностью легочной ткани, соответствующей –950 единиц Хаунсфилда (НУ) [9].

ДИЭ в 2020 г. составил 23 %, в 2026 г. – 21 %. Уменьшение ДИЭ на 2 % объясняется полным регрессом малого левостороннего пневмоторакса.

Размеры АМЛ за время наблюдения уменьшились. Динамика продемонстрирована на рис. 2.

В настоящее время состояние пациентки оценивается как стабильное с 2022 г. Продолжается активный динамический контроль.

## Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Г. 1973 года рождения впервые обратилась к пульмонологу в ноябре 2022 г. с жалобами на прогрессирующую одышку в течение 1 года и снижение толерантности к физической нагрузке.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больной с 2021 г., когда впервые стала замечать одышку в быту и на работе. В течение 2022 г. одышка медленно прогрессировала, снизилась толерантность к выполнению бытовой физической нагрузки. 12.11.22 пациентка консультирована пульмонологом и направлена на дополнительное обследование.

**Анамнез жизни.** Известно, что по данным регулярного ежегодного рентгенологического исследования изменения

**Таблица 1**  
**Динамика показателей функционального исследования респираторной системы и насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом (2021–2026)**

**Table 1**  
**Changes in the functional parameters of the respiratory system and oxygen saturation of hemoglobin in capillary blood (2021–2026)**

Дата исследования	$DL_{CO}$ , % допж.	ОЕЛ, % допж.	ООЛ, % допж.	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> , % допж.	ФЖЕЛ, % допж.	$SpO_2$ после 6-МШТ, %
10.06.21	44,6	72,4	68,4	0,83	67,8	83,1	94
25.01.22	35,6	–	–	0,95	52,4	55,1	92
30.01.24	37,0	–	–	1,03	65,7	63,4	94
12.12.24	32,7	88,6	136	0,92	79,3	82,6	94
17.07.25	28,7	89	145	0,91	59,7	56,4	94
02.02.26	28,3	87	144	0,83	59	61	94

Примечание:  $DL_{CO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $SpO_2$  – насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом, измеренное методом пульсоксиметрии; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

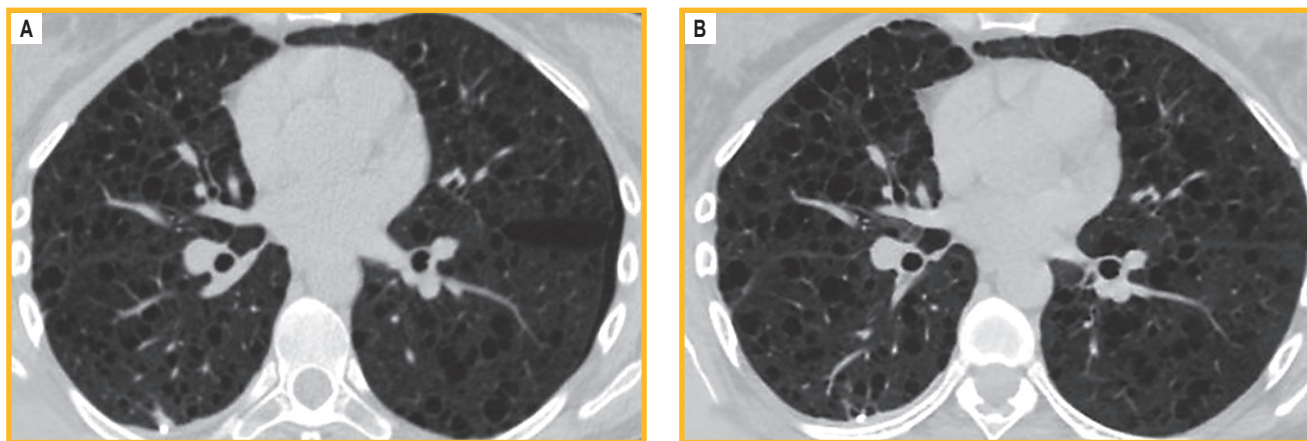


Рис. 1. Динамика компьютерной томографии органов грудной клетки: А – от 12.10.20; В – от 06.02.26  
Figure 1. Chest computed tomography scans: A – October 12, 2020; B – February 06, 2026

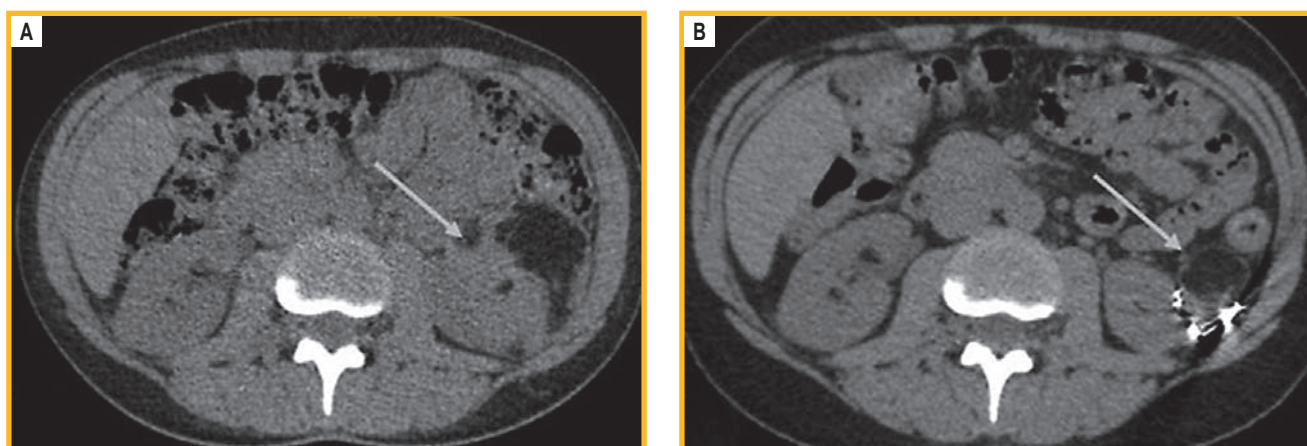


Рис. 2. Ангиомиолипома левой почки до и после эндоваскулярной эмболизации сосудов 07.04.22: А – от 15.05.21 (97 × 64 × 62 мм); В – от 15.07.25 (37 × 37 × 30 мм)  
Figure 2. Angiomyolipoma of the left kidney before and after endovascular embolization of vessels on April 07, 2022: A – on May 15, 2021 (97 × 64 × 62 mm); B – on July 15, 2025 (37 × 37 × 30 mm)

в легочной ткани никогда не определялись. Профессиональная вредность не отмечена. Наследственность: у отца злокачественное новообразование легких. Беременностей 4 (2 срочных родов, 1 медицинский аборт, 1 выкидыш). Последние срочные роды – в 40 лет (2013). В течение последних 16 лет принимала КОК, назначенные гинекологом.

**Первичный общий осмотр.** 17.02.26 физикальные данные – без отклонений от нормы. 6-МШТ: SpO<sub>2</sub> – 95–85 %, ЧСС – 87–107 в минуту, одышка по шкале Борга – 2–3 балла, расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, – 320 м.

**Результаты лабораторных и инструментальных обследований.** Показатели общеклинических исследований крови и мочи, биохимического анализа крови находились в пределах референтных значений, поэтому в данной публикации подробно не приводятся.

Функциональные респираторные показатели представлены в табл. 2, данные КТВР – на рис. 3. Определяются диффузно распространенные тонкостенные кисты, окруженные неизменной легочной паренхимой, утолщение внутривольковых перегородок. ЛАМ (?).

Рассчитана динамика ДИЭ:

- 01.12.22 – 21 %;
- 19.02.25 – 34,6 % (+13,6 %);
- 10.02.26 – 36,5 % (+1,9 %).

По результатам периодического КТВР выявлено прогрессирование ДИЭ с 2022 по 2025 г. При отсутствии изме-

рения ДИЭ визуальная оценка количества и размера кист представлялась затруднительной и составляла ложное впечатление о стабильном течении заболевания.

В 2022 г. по рекомендации гинеколога завершен прием КОК.

18.01.23 пациентка консультирована дерматологом: дерматологически здорова, кожных проявлений туберозного склероза нет.

На основании проведенных обследований установлен диагноз С-ЛАМ (вероятный). Хроническая дыхательная недостаточность II степени.

Совместно с пациенткой принято решение воздержаться от морфологической верификации заболевания. Проведено освидетельствование медико-социальной экономической комиссией, в апреле 2023 г. установлена II группа инвалидности. Врачебной комиссией принято решение о назначении пациентке патогенетической терапии. С июня 2023 г. начато лечение ингибитором mTOR – сиролимус 2 мг в сутки; в связи с бронхообструктивным синдромом назначена ингаляционная бронхолитическая терапия фиксированной комбинацией олодатерол / тиотропия бромид.

**Дополнительное обследование.** По данным эхокардиографии от 28.02.24: стенки аорты уплотнены, митральная и трикуспидальная регургитация 0–I степени, фракция выброса (по Simpson) – 60,9 %, систолическое давление в легочной артерии – 23 мм рт. ст., перикард без особенностей.

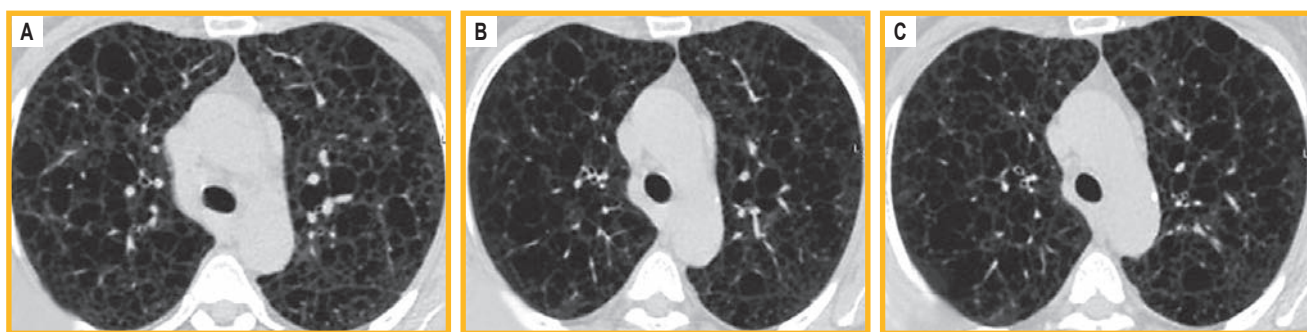


Рис. 3. Динамика компьютерной томографии органов грудной клетки: А – от 01.12.22; В – от 19.02.25; С – от 10.02.26  
Figure 3. Chest computed tomography scans: A – December 01, 2022; B – February 19, 2025; C – February 10, 2026

**Таблица 2**  
**Динамика показателей функционального исследования респираторной системы и насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом (2022–2025)**

**Table 2**  
**Changes in the functional parameters of the respiratory system and oxygen saturation of hemoglobin in capillary blood (2022 – 2025)**

Дата исследования	DL <sub>CO</sub> , % допж.	ОЕЛ, % допж.	ООЛ, % допж.	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> , % допж.	ФЖЕЛ, % допж.	SpO <sub>2</sub> после 6-МШТ, %
01.12.22	42	148	196	0,68	72	106	85
02.02.23	38	140	200	0,62	61	98	76
14.06.24	32,5	135	203	0,58	54	93	86
07.02.25	29,5	134	210	0,59	50	84	86
03.10.25	33,1	137	191	0,60	61	102	88
12.02.26	29,5	143	219	0,66	57	86	86

Примечание: DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом, измеренное методом пульсоксиметрии; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 21.03.24: диффузные изменения поджелудочной железы.

УЗИ ОМТ 10.07.24: эндометриоз, образование левого яичника (киста). КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, ОМТ с внутривенным усилением от 16.04.25: киста SVII печени, вероятно, гемангиома. Кисты яичников с двух сторон.

За пациенткой продолжено дальнейшее наблюдение.

Динамика показателей функционального исследования респираторной системы и уровня SpO<sub>2</sub> (2022–2025) отражена в табл. 2. Спирометрические показатели приведены по результатам бронхолитического теста.

Учитывая прогрессирование болезни в виде ухудшения функции респираторной системы, нарастания остаточного объема легких и ДИЭ, свидетельствующее об отрицательной динамике ЛАМ, с августа 2024 г. по решению врачебной комиссии увеличена дозировка сиролимуса до 3 мг в сутки. Спирометрические показатели на фоне бронхолитической терапии сохранялись на прежнем уровне. Стабильное течение ЛАМ установлено на основании клинико-функциональных показателей с 2024 г., подтвержденное результатами КТВР от 10.02.26 (больше на 1,9 % по сравнению с 2025 г.).

Продолжается активный динамический контроль.

## Обсуждение

Представленные клинические наблюдения не являются уникальными, как раз наоборот, продемонстрировано довольно типичное развитие событий у пациен-

тов с ЛАМ. Медленное прогрессирование, отсутствие грубых патологических изменений в легочной ткани, доступных флюорографическому исследованию в первые годы заболевания, способствуют незаметному для клиницистов и самого пациента дебюту первых симптомов болезни. Одновременно с этим патогенетически течение заболевания усугубляется в репродуктивном возрасте, при приеме КОК и беременности [10].

Клинические проявления ЛАМ могут быть весьма разнообразными. Наиболее типичными внелегочными проявлениями является АМЛ: у 90 % пациенток с ТС-ЛАМ и 30–40 % – с С-ЛАМ. [10]. Пневмоторакс, хилоторакс, лимфангиолейомиомы, а также разнообразные внелегочные проявления ТС следует учитывать при диагностике ЛАМ [11]. Среди наиболее информативных лабораторных биомаркеров выделяется и рекомендуется исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D) [11, 12]. Однако данный вид исследования доступен в ограниченном числе центров и не используется в рутинной практике в отечественном здравоохранении [12, 13]. Одним из «надежных», но в то же время травматичных для пациента методов диагностики является хирургическая биопсия легкого [11]. Нередко манифестация заболевания происходит со спонтанного пневмоторакса или осложнения, вызванного АМЛ (например, нефрэктомия по поводу больших

размеров АМЛ). Эти обстоятельства способствуют морфологической верификации диагноза и дальнейшей маршрутизации в специализированные центры. У части пациентов гистологическое подтверждение диагноза ЛАМ отсутствует, однако дополнительные методы обследования и наличие обозначенных критериев заболевания позволяют устанавливать как С-ЛАМ, так и ТС-ЛАМ.

Несмотря на длительное развитие и течение заболевания, не стоит недооценивать неопластическую природу ЛАМ и, соответственно, реализуемый метастатический потенциал. Кластерный анализ ЛАМ-клеток показывает их сходство со злокачественными клетками рака молочной железы, желудка, легких и урогенитального рака [12]. У пациенток, перенесших трансплантацию, в новых легких вновь обнаруживаются клетки, генетически идентичные ЛАМ-клеткам удаленных легких, что свидетельствует о метастатическом поражении респираторной ткани и нивелирует положительный эффект, казалось бы, радикального метода лечения [14]. Кроме этого, ЛАМ-клетки могут обнаруживаться во всех биологических жидкостях организма [15]. Лечение ЛАМ основывается на современных представлениях о патогенезе заболевания. Основная группа назначаемых препаратов — это ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус). Подтверждено их влияние на уменьшение размеров АМЛ, лечение хилоторакса, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), замедление темпа падения функции легких [16].

По данным ряда исследований показано повышение уровня метаболитов гистамина как в окружении ЛАМ-клеток, так и в них самих. В настоящее время уже проводятся соответствующие исследования (комбинация ингибитора  $H_1$ -гистаминового рецептора лоратадина и рапамицина) [16, 17].

Роль иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов, изучается в ряде научных работ [16]. Экспериментально, на мышинных моделях, показан положительный эффект таргетного воздействия на особые белки Т-лимфоцитов в виде замедления роста ЛАМ-клеток [16]. Обсуждаются и исследуются ингибиторы Src-киназы (нерецепторные тирозинкиназы и протонкогены, участвующие в пролиферации, подвижности и выживании клеток), ингибиторы аутофагии и гормоны для лечения ЛАМ [16].

Прогноз для больных с ЛАМ серьезный. Считается, что более благоприятным течением сопровождается ТС-ЛАМ, по сравнению с С-ЛАМ. Однако имеются исследования, которые не подтверждают данную гипотезу и демонстрируют одинаковую скорость падения функции легких [18]. По опыту многолетнего изучения заболевания определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза [18]. К факторам благоприятного прогноза относятся пожилой возраст,  $ОФВ_1 > 70\%_{\text{долж}}$  на момент установления диагноза, постменопаузальный статус; факторами неблагоприятного прогноза считаются прогрессирующая одышка при обращении, пременопаузальный период,  $ОФВ_1 < 70\%_{\text{долж}}$  на момент установления диагноза, обратимая обструкция дыхательных пу-

тей, кислородозависимость, более высокие уровни VEGF-D ( $> 800 \text{ нг / мл}^{-1}$ ) [18].

В представленных клинических наблюдениях стратифицированы факторы неблагоприятного прогноза. Для 1-й пациентки — множественные тонкостенные воздушные кисты в пременопаузальном периоде, осложнившиеся рецидивирующим пневмотораксом; для 2-й пациентки — прогрессирующая одышка на фоне приема КОК, прогрессирующая дыхательная недостаточность с диффузно распространенными прогрессирующими тонкостенными кистами в легких, сопровождающиеся падением  $DL_{CO}$ . Эти данные дополняют результаты функциональных и лучевых обследований в прогностической оценке течения заболевания.

Общим фактом в наблюдениях является прием КОК на момент выявления ЛАМ. Известно, что беременность и прием КОК могут способствовать прогрессированию заболевания за счет эстрогеновой стимуляции сигнального пути пролиферации клеток mTOR [19].

## Заключение

ЛАМ — редкое системное заболевание, которое ассоциируется с кистозной деструкцией легких, прогрессирующим падением респираторных функциональных показателей, развивающимся либо на фоне туберозного склероза (ТС-ЛАМ), либо спорадически (С-ЛАМ). Для первичной диагностики ЛАМ требуется мультидисциплинарный подход. Препаратами выбора для лечения являются ингибиторы mTOR. При прогрессировании заболевания показана трансплантация легких.

## Литература

1. Khaddour K., Sankari A., Shayuk M. Lymphangiomyomatosis. Updated 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534231/> [Accessed: February 10, 2026].
2. Lagos Castillo M., Reyes Cartes F. [Lymphangiomyomatosis: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment]. *Rev. Med. Chil.* 2025; 153 (1): 63–71. DOI: 10.4067/s0034-98872025000100063 (in Spanish).
3. Bouanzoul M.A., Rosen Y. Lymphangiomyomatosis: a review. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2025; 149 (8): 775–788. DOI: 10.5858/arpa.2024-0206-RA.
4. Saluja P., Gupta N. Current perspectives on the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Clin. Chest Med.* 2025; 46 (4): 589–604. DOI: 10.1016/j.ccm.2025.07.002.
5. Макарова М.А., Белевский А.С. Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога. *Пульмонология.* 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411.
6. Mukhitov A.R., Evans J.F., Han T. et al. Extracellular matrix and fibroblast activation in lymphangiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2026; 74 (2): 257–270. DOI: 10.1165/rcmb.2025-0237OC.
7. Самсонова М.В. Тимофеева А.С., Пахомов П.В. и др. Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления. *Пульмонология.* 2024; 34 (1): 50–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58.
8. Джонсон С.Р., Кордые Д.Ф., Лазор К. и др. Руководство Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза. *Пульмонология.* 2010; (6): 9–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-9-23.

9. Baraghoshi D., Strand M., Humphries M.S. et al. Quantitative CT evaluation of emphysema progression over 10 years in the COPD-Gene study. *Radiology*. 2023; 307 (4): e222786. DOI: 10.1148/radiol.222786.
10. Zhou J., Diao M. Lymphangioleiomyomatosis and pregnancy: a mini-review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (6): 2339–2346. DOI: 10.1007/s00404-024-07478-2.
11. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. ATS/JRS Committee on lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
12. Espin R., Baiges A., Blommaert E. et al. Heterogeneity and cancer-related features in lymphangioleiomyomatosis cells and tissue. *Mol. Cancer Res.* 2021; 19 (11): 1840–1853. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0220.
13. Макарова М.А., Баймаканова Г.Е., Белевский А.С. и др. Эндотелиальный фактор роста сосудов D в диагностике лимфангиолейомиоматоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 753–757. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-753-757.
14. Bittmann I., Rolf B., Amann G., Löhrs U. et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2003; 34 (1): 95–98. DOI: 10.1053/hupa.2003.50.
15. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
16. Elia D., Harari S., Fan L. et al. Novel treatment strategies for lymphangioleiomyomatosis: a narrative review. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (177): 250019. DOI: 10.1183/16000617.0019-2025.
17. Herranz C., Mateo F., Baiges A. et al. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13 (9): e13929. DOI: 10.15252/emmm.202113929.
18. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
19. Khaddour K., Shayuk M., Ludhwani D. et al. Pregnancy unmasking symptoms of undiagnosed lymphangioleiomyomatosis: case report and review of literature. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 26: 63–67. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.11.010.
5. Makarova M.A., Belevskiy A.S. [Lymphangioleiomyomatosis, sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's point of view]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411 (in Russian).
6. Mukhitov A.R., Evans J.F., Han T. et al. Extracellular matrix and fibroblast activation in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2026; 74 (2): 257–270. DOI: 10.1165/rcmb.2025-0237OC.
7. Samsonova M.V., Timofeeva A.S., Pakhomov P.V. et al. [Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 50–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58 (in Russian).
8. Johnson S.R. Coidier J.F., Lazor R. et al. [European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis]. *Pul'monologiya*. 2010; (6): 9–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-9-23 (in Russian).
9. Baraghoshi D., Strand M., Humphries M.S. et al. Quantitative CT evaluation of emphysema progression over 10 years in the COPD-Gene study. *Radiology*. 2023; 307 (4): e222786. DOI: 10.1148/radiol.222786.
10. Zhou J., Diao M. Lymphangioleiomyomatosis and pregnancy: a mini-review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (6): 2339–2346. DOI: 10.1007/s00404-024-07478-2.
11. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. ATS/JRS Committee on lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
12. Espin R., Baiges A., Blommaert E. et al. Heterogeneity and cancer-related features in lymphangioleiomyomatosis cells and tissue. *Mol. Cancer Res.* 2021; 19 (11): 1840–1853. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0220.
13. Makarova M.A., Baimakanova G.E., Belevskiy A.S. et al. [Vascular endothelial growth factor D in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 753–757. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-753-757 (in Russian).
14. Bittmann I., Rolf B., Amann G., Löhrs U. et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2003; 34 (1): 95–98. DOI: 10.1053/hupa.2003.50.
15. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
16. Elia D., Harari S., Fan L. et al. Novel treatment strategies for lymphangioleiomyomatosis: a narrative review. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (177): 250019. DOI: 10.1183/16000617.0019-2025.
17. Herranz C., Mateo F., Baiges A. et al. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13 (9): e13929. DOI: 10.15252/emmm.202113929.
18. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
19. Khaddour K., Shayuk M., Ludhwani D. et al. Pregnancy unmasking symptoms of undiagnosed lymphangioleiomyomatosis: case report and review of literature. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 26: 63–67. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.11.010.

Поступила: 26.02.26  
Принята к печати: 24.04.26

## References

1. Khaddour K., Sankari A., Shayuk M. Lymphangioleiomyomatosis. Updated 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: [на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534231/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534231/) [Accessed: February 10, 2026].
2. Lagos Castillo M., Reyes Cartes F. [Lymphangioleiomyomatosis: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment]. *Rev. Med. Chil.* 2025; 153 (1): 63–71. DOI: 10.4067/s0034-98872025000100063 (in Spanish).
3. Bouanzoul M.A., Rosen Y. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2025; 149 (8): 775–788. DOI: 10.5858/arpa.2024-0206-RA.
4. Saluja P., Gupta N. Current perspectives on the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Clin. Chest Med.* 2025; 46 (4): 589–604. DOI: 10.1016/j.ccm.2025.07.002.
5. Makarova M.A., Belevskiy A.S. [Lymphangioleiomyomatosis, sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's point of view]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411 (in Russian).
6. Mukhitov A.R., Evans J.F., Han T. et al. Extracellular matrix and fibroblast activation in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2026; 74 (2): 257–270. DOI: 10.1165/rcmb.2025-0237OC.
7. Samsonova M.V., Timofeeva A.S., Pakhomov P.V. et al. [Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 50–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58 (in Russian).
8. Johnson S.R. Coidier J.F., Lazor R. et al. [European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis]. *Pul'monologiya*. 2010; (6): 9–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-9-23 (in Russian).
9. Baraghoshi D., Strand M., Humphries M.S. et al. Quantitative CT evaluation of emphysema progression over 10 years in the COPD-Gene study. *Radiology*. 2023; 307 (4): e222786. DOI: 10.1148/radiol.222786.
10. Zhou J., Diao M. Lymphangioleiomyomatosis and pregnancy: a mini-review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (6): 2339–2346. DOI: 10.1007/s00404-024-07478-2.
11. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. ATS/JRS Committee on lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
12. Espin R., Baiges A., Blommaert E. et al. Heterogeneity and cancer-related features in lymphangioleiomyomatosis cells and tissue. *Mol. Cancer Res.* 2021; 19 (11): 1840–1853. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0220.
13. Makarova M.A., Baimakanova G.E., Belevskiy A.S. et al. [Vascular endothelial growth factor D in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 753–757. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-753-757 (in Russian).
14. Bittmann I., Rolf B., Amann G., Löhrs U. et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2003; 34 (1): 95–98. DOI: 10.1053/hupa.2003.50.
15. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
16. Elia D., Harari S., Fan L. et al. Novel treatment strategies for lymphangioleiomyomatosis: a narrative review. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (177): 250019. DOI: 10.1183/16000617.0019-2025.
17. Herranz C., Mateo F., Baiges A. et al. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13 (9): e13929. DOI: 10.15252/emmm.202113929.
18. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
19. Khaddour K., Shayuk M., Ludhwani D. et al. Pregnancy unmasking symptoms of undiagnosed lymphangioleiomyomatosis: case report and review of literature. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 26: 63–67. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.11.010.

Received: February 26, 2026  
Accepted for publication: April 24, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела 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](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru) (SPIN-код: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural Federal State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; 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>)

**Глушкова Татьяна Валерьевна** – к. м. н., старший научный сотрудник, врач-пульмонолог консультативно-диагностического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 224-10-24;

e-mail: [pulmonology@inbox.ru](mailto:pulmonology@inbox.ru) (SPIN-код: 8788-2782; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

**Tatiana V. Glushkova** – Candidate of Medicine, Senior Researcher, Pulmonologist, Consultative And Diagnostic Department, 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; tel.: (343) 224-10-24; [pulmonology@inbox.ru](mailto:pulmonology@inbox.ru) (SPIN-code: 8788-2782; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

**Пономарева Наталья Дмитриевна** – к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; тел.: (343) 351-15-15; e-mail: [n.d.ponomareva@okb1.ru](mailto:n.d.ponomareva@okb1.ru) (SPIN-код: 7617-6797; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4038-7396>)

**Natal'ya D. Ponomareva**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Autonomic Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1"; tel.: (343) 351-15-15; e-mail: [n.d.ponomareva@okb1.ru](mailto:n.d.ponomareva@okb1.ru) (SPIN-code: 7617-6797; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4038-7396>)

#### Участие авторов

**Лещенко И.В.** – концепция исследования, доработка текста, итоговые выводы, окончательное утверждение рукописи для публикации (50 %)  
**Глушкова Т.В.** – обзор материала по теме статьи, написание текста рукописи, итоговые выводы (40 %)

**Пономарева Н.Д.** (10 %) – концепция исследования

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

#### Authors Contribution

**Leshchenko I.V.** – research concept; follow-on revision of the text; final conclusions (50%)

**Glushkova T.V.** – research concept; writing the draft; final conclusions (30%)

**Ponomareva N.D.** – research concept (20%)

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

# Лимфангиолейомиоматоз, ассоциированный с туберозным склерозом: клиническое наблюдение

Т.В.Канаева, Н.А.Кароли 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

## Резюме

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это редкое, системное и прогрессирующее опухолевое заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией веретенообразных гладкомышечных клеток. Эти клетки проникают в легкие, почки и лимфатическую систему, что приводит к развитию диффузных тонкостенных кист легких, почечных ангиомиолипом и различных лимфатических аномалий. Выделяются 2 основных варианта ЛАМ — спорадический (сЛАМ) и ассоциированный с туберозным склерозом (ТС-ЛАМ). Заболевание имеет выраженную гендерную предрасположенность и поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста; ЛАМ у мужчин встречается крайне редко. **Целью** работы являлось описание случая длительного наблюдения за пациенткой с ТС-ЛАМ на фоне терапии эверолимусом. **Результаты.** В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано относительно доброкачественное течение заболевания у пациентки с диагностированным в детском возрасте ТС, поражением кожи, нарастанием азотемии на фоне разрыва ангиомиолипомы почки и выявлением ЛАМ в зрелом возрасте. На фоне своевременного назначения ингибиторов mTOR наблюдалось восстановление функции почек, не было существенного нарастания нарушения функции внешнего дыхания. **Заключение.** Мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению больных ТС является ключевым фактором в своевременной верификации диагноза и выборе терапевтической тактики, способствует снижению риска прогрессирования органной дисфункции.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, лимфангиолейомиоматоз, ингибиторы mTOR.

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

**Финансирование.** Финансирование исследования отсутствовало.

**Этическая экспертиза.** Участники исследования подписали информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных.

© Канаева Т.В., Кароли Н.А., 2026

Для цитирования: Канаева Т.В., Кароли Н.А. Лимфангиолейомиоматоз, ассоциированный с туберозным склерозом: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 497–505. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-497-505

# Lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis: a clinical case report

Tatyana V. Kanaeva, Nina A. Karoli 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

## Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare, systemic and progressive tumor disease characterized by abnormal proliferation of fusiform smooth muscle cells. These cells penetrate into the lungs, kidneys, and lymphatic system, which leads to the development of diffuse thin-walled lung cysts, renal angiomyelitis, and various lymphatic abnormalities. There are 2 main variants of LAM: sporadic LAM (sLAM) and LAM associated with tuberous sclerosis (TS). The disease has a pronounced gender predisposition and affects mainly women of reproductive age. LAM in men is extremely rare. **The aim** of this study was to demonstrate clinical case of long-term follow-up of a patient with LAM associated with TS with the background of everolimus therapy. **Results.** The presented clinical observation demonstrates a relatively benign course of the disease in a patient with TS diagnosed in childhood, with skin lesions, an increase in azotemia against the background of rupture of renal angiomyolipoma, and LAM detected in adulthood. Timely administration of mTOR inhibitors was associated with recovering renal function and no significant increase in pulmonary function impairment. **Conclusion.** A multidisciplinary approach to the examination and treatment of patients with TS is a key factor in timely diagnosis verification, timely therapeutic tactics, and reducing the risk of progressing organ dysfunction.

**Key words:** tuberous sclerosis, lymphangiomyomatosis, mTOR inhibitors.

**Conflict of interests.** All authors declare that there is no potential conflict of interest that requires disclosure in this article.

**Funding.** There was no financing.

**Ethical review.** The study participants signed informed voluntary consent for the publication of anonymized data.

© Kanaeva T.V., Karoli N.A., 2026

For citation: Kanaeva T.V., Karoli N.A. Lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis: a clinical case report. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 497–505 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-497-505

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это редкое, системное и прогрессирующее опухолевое заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией веретенообразных гладкомышечных клеток (ГМК). Эти клетки проникают в легкие, почки и лимфатическую систему, что приводит к развитию диффузных тонкостенных кист легких, почечных ангиомиолипом и различных лимфатических аномалий. Эти кисты, как правило, дискретные, круглые и тонкостенные, что предрасполагает их к разрыву, часто приводящему к клиническим проявлениям рецидивирующего спонтанного пневмоторакса и прогрессирующей одышки [1–4]. Внелегочные проявления включают в себя ангиомиолипому почек, которые чаще встречаются при ЛАМ, ассоциированном с туберозным склерозом (ТС) — ТС-ЛАМ [1–4]. Лимфатические осложнения включают в себя хилоторакс из-за застоя лимфы и лимфангиолейомиомы, которые чаще всего образуются в забрюшинном пространстве, малом тазу или заднем средостении [1–4].

Обобщенные данные о распространенности клинических проявлений ТС в популяции варьируются следующим образом:

- гипопигментные пятна обнаруживаются в 90 % случаев;
- ангиофибромы лица — 50–90 %;
- околоногтевые фибромы — 19–52 %;
- фиброзные бляшки, участки «шагреновой кожи» — 21–68 %;
- рабдомиомы сердца — 20–60 %;
- очаги склероза в костях — 45–66 %;
- ангиомиолипому почек — 48–67 %;
- множественные кисты почек — 18–35 %;
- мягкие фибромы — 30 %;
- гамартомы печени — 25 % наблюдений.

Распространенность ТС-ЛАМ составляет 84 % у женщин и < 1 % — у мужчин [1, 5–7]. ЛАМ связан с мутациями генов *TSC1* и *TSC2*, которые кодируют белки-супрессоры опухоли гамартин и туберин [1–4]. Эти мутации приводят к нарушению регуляции сигнального пути рапамицина (mTOR) у млекопитающих, что обуславливает неконтролируемый рост и пролиферацию клеток. Были описаны 2 различные формы ЛАМ:

- ТС-ЛАМ, который возникает на фоне комплексного ТС — мультисистемного генетического заболевания, характеризующегося мутациями генах *TSC1* и *TSC2*, и ассоциируется с дополнительными клиническими проявлениями, включая «шагреновые» пятна, ангиофибромы на лице и повторяющиеся судороги;
- спорадический ЛАМ (сЛАМ), напротив, возникает в результате соматических мутаций *TSC2*, не вызывающих мультисистемного поражения, типичного для ТС.

Характерные клетки, продуцируемые при ЛАМ (называемые ЛАМ-клетками), демонстрируют двойную дифференцировку с положительными по десмину признаками гладких мышц внутри и положительными по НМВ-45 меланоцитарными маркерами снаружи; кроме того, узловое образование в легких и ангио-

миолипому, ассоциированные с ЛАМ, проявляют склонность к чувствительности к эстрогенам [4].

Заболевание имеет выраженную гендерную предрасположенность и поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста. ЛАМ у мужчин встречается крайне редко, в 1986–2022 гг. в литературе зарегистрированы всего 36 случаев заболевания у мужчин [8]. Несмотря на то, что в последние годы уровень выявления и понимания ЛАМ повысился, это заболевание остается редким, в общей популяции регистрируется < 7 случаев на 1 млн [1–4]. ЛАМ ассоциируется со значительной заболеваемостью и хроническим течением. Средняя выживаемость без трансплантации составляет приблизительно 29 лет, 10-летняя, как сообщается, — 86 % [1–4].

Целью работы являлось описание случая длительного наблюдения за пациенткой с ТС-ЛАМ на фоне терапии эверолимусом.

### Клиническое наблюдение

Пациентка А. 1985 года рождения поступила в Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница» (Саратов) 09.01.23 с жалобами на периодический малопродуктивный кашель, одышку смешанного характера при значительной физической нагрузке (подъем выше 4–5 этажа, ходьба > 500 м; тяжесть одышки по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC) — 1 балл), болезненность и тяжесть в нижних отделах позвоночника и области крестца, левой половине грудной клетки при движении. Госпитализирована в пульмонологическое отделение для обследования, верификации диагноза и определения тактики лечения.

Курение, воздействие профессиональных вредностей пациентка отрицает. Наследственность по патологии бронхолегочной системы не отягощена. Аллергологический статус без особенностей.

Акушерско-гинекологический анамнез: 2 беременности, 1 роды, у дочери — эпилепсия.

Из анамнеза известно, что в 1996 г. установлен диагноз ТС с поражением почек. В детском возрасте регистрировались генерализованные судорожные припадки. Во взрослом возрасте судорожного синдрома не отмечает. С 2000 г. регистрируется повышение артериального давления максимально до 140 / 90 мм рт. ст., по поводу чего принимает ежедневно биспролол 2,5 мг утром, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки. На фоне получаемой гипотензивной терапии достигнута нормотензия. Отмечает частые простудные заболевания — до 4 раз в год, сопровождающиеся кашлем с отделением большого количества слизистой мокроты (получает муколитические средства с хорошим эффектом), периодически — кровохарканье на фоне менструации, вирусных инфекций и тяжелой физической нагрузки. В сентябре 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией. В феврале 2022 г. госпитализирована в отделение урологии по поводу макрогематурии, тампонады мочевого пузыря сгустками крови. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и почек от апреля 2022 г. выявлены диффузные изменения паренхимы обеих почек, множественные гиперэхогенные образования (ангиомиолипому?), каликопиелозктазии почек, образование смешанной эхогенности (гематома?) парааортально.

По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), выполненной в апреле 2022 г., выявлены диффузные интерстициальные изменения легких, деформация легочно-гемодиализного рисунка по сетчатому типу.

*Результаты лабораторного исследования:*

- креатинин — 244 мкмоль / л (в динамике — 85 мкмоль / л);
- мочевины — 22,9 ммоль / л (в динамике — 3,7 ммоль / л);
- эритроциты (Er)  $0,97 \times 10^{12}$  / л (в динамике —  $2,3 \times 10^{12}$  / л);
- гемоглобин — 28 г / л (в динамике — 87 г / л).

По данным компьютерной томографии (КТ) ОБП и забрюшинного пространства (апрель 2022 г.) в верхнем сегменте левой почки выявлены множественные кисты и ангиомиолипомы с фиброзной тканью и кровоизлияниями. Вокруг образований — инфильтрация и отек клетчатки. В правой почке — множественные ангиомиолипомы, кисты. Чашечно-лоханочная система обеих почек расширена. Жидкость — в забрюшинном пространстве, слева от диафрагмы до малого таза. В печени — ангиолипиды, кисты.

*По данным эхокардиографии (ЭхоКТ) (апрель 2022 г.):*

- полости сердца не расширены;
- толщина передней стенки правого желудочка — 0,45 см;
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 40 мм рт. ст.;
- фракция изгнания — 61 %;
- относительная недостаточность митрального клапана II–III степени, трикуспидального клапана — II–III степени.

По данным КТ головного мозга (апрель 2022 г.) очаговой патологии головного мозга не выявлено. Обнаружены диффузные склеротические изменения костей черепа.

*КТ ОГК (апрель 2022 г.) (рис. 1):*

- легочная ткань на всем протяжении представлена кистозной трансформацией (множественные разнокалиберные воздушные полости на фоне грубых диффузных интерстициальных изменений, отдельных тяжистых и узелковых фиброзных изменений);
- с обеих сторон — буллы  $\leq 20$  мм;
- в ребрах, позвонках, лопатках — множественные мелкоочаговые сливные очаги склероза;
- двусторонний плевральный выпот.

*Заключение:* КТ-картина может соответствовать ЛАМ.

Пациентка была консультирована пульмонологом, заподозрен ЛАМ, рекомендована консультация в научном-исследовательских институтах пульмонологии Москвы или Санкт-Петербурга. Однако больная рекомендации не выполнила.

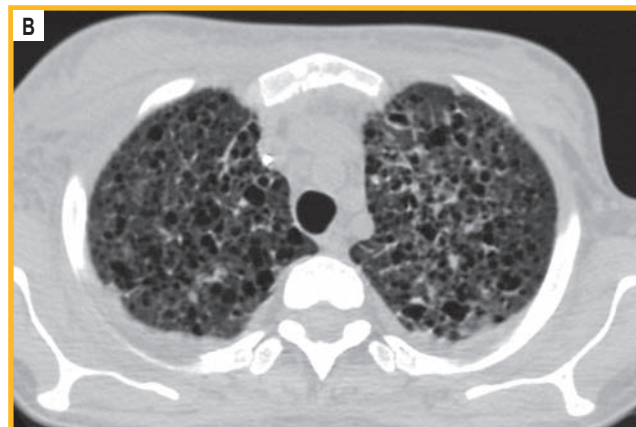
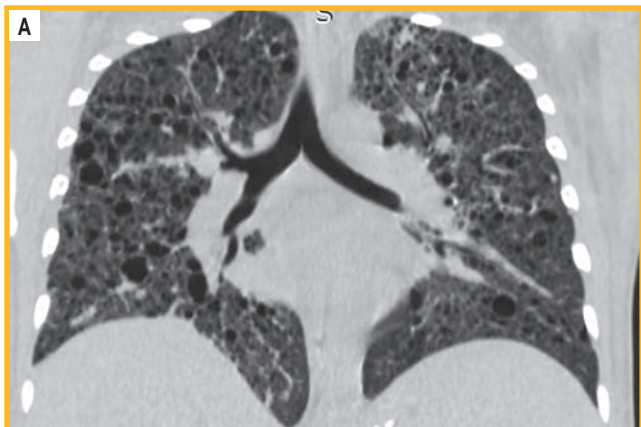


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки А. (2022)

Figure 1. Computed tomography of the chest organs of patient A. (2022)

В конце апреля 2022 г. — повторная госпитализация в отделение урологии по причине макрогематурии. Выполнены цистоскопия (выделение мочи с примесью крови из устья левого мочеточника), брюшная аортография, селективная ангиография левой и правой почечной артерии (аневризматическое расширение правой и левой верхней передней сегментарной артерии), попытка эмболизации ветвей левой почечной артерии, нефрэктомия слева по поводу разрыва ангиомиолипомы левой почки.

По результатам патологоанатомического и цитологического исследований выявлено следующее:

- левая почка с жировыми клетками, размерами  $23 \times 11 \times 12$  см (значительно увеличена);
- на разрезе граница коркового мозгового слоя не определяется;
- у нижнего полюса ткань некротизирована, имеются множественные образования от 2 до 6 см в диаметре, плотной эластичной консистенции желтого цвета.

Патологическая ткань состоит из ГМК с наличием клеток со светлой цитоплазмой, расположенных преимущественно периваскулярно.

*Заключение:* ангиомиолипома.

В ноябре 2022 г., учитывая наличие единственной почки, высокую вероятность прогрессирования заболевания и полную потерю функции правой почки, признаки азотемии, в феврале 2023 г. нефрологами была назначена терапия ингибитором mTOR (эверолимус 0,75 мг 2 раза в день) с оценкой концентрации препарата в крови. Препарат получала в течение 1 мес., затем эверолимус самостоятельно отменила в связи с хорошим самочувствием.

В январе 2023 г. была направлена в пульмонологическое отделение Государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница» (Саратов).

*При объективном обследовании:*

- состояние относительно удовлетворительное;
- индекс массы тела —  $21 \text{ кг} / \text{м}^2$ ;
- частота дыхательных движений — 18 в минуту;
- частота сердечных сокращений — 80 в минуту;
- артериальное давление —  $110 / 70$  мм рт. ст.;
- периферическая сатурация кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) в покое при дыхании воздухом — 96 %.

*Результаты 6-минутного шагового теста (6-МШТ):*

- пройденная дистанция — 300 м;
- $\text{SpO}_2$  до нагрузки — 99 %;
- оценка по mMRC до нагрузки — 1 балл;
- $\text{SpO}_2$  после нагрузки — 98 %;
- mMRC после нагрузки — 1–2 балла.

На коже лица в области щек, носа — множество узелков округлой формы красно-коричневого цвета, размерами 1–10 мм, местами сливающихся между собой (рис. 2А). В области волосистой части головы — бляшка мягкоэластичной консистенции, телесного цвета. На коже спины — единичные гипопигментированные пятна. В пояснично-крестцовой области — «шагреневая» бляшка телесного цвета (см. рис. 2В). В области околоногтевых валиков 3-го пальца левой кисти — папулезные элементы розоватого цвета, ногтевая пластина волнообразно деформирована (см. рис. 2С).

УЗИ ОБП и почек: очаговые образования печени и диффузные изменения паренхимы единственной правой почки (размеры — 112 × 51 мм).

ЭхоКГ: толщина передней стенки правого желудочка — 0,5 см, СДЛА — 48 мм рт. ст., фракция изгнания — 60 %, относительная недостаточность митрального клапана II степени, трикуспидального клапана III степени.

Спирометрия от января 2023 г.: нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) не выявлено (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) — 89 %<sub>долж.</sub>; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 96 %<sub>долж.</sub>;  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  — 0,97).

По данным КТ (рис. 3) выявлены множественные буллы (диаметр — до 28 мм). Слева определяется скопление воздуха: апикально и на уровне верхней доли — толщиной до 15 мм с жидкостным уровнем до 7 мм; на уровне нижней доли по передней и боковой поверхностям — толщиной до 2 мм, с жидкостным уровнем до 10 мм. В плевральных полостях с обеих сторон жидкость не определяется. В костных структурах в зоне исследования (ребра, позвонки, лопатки) — множественные участки склероза.

На основании полученных данных был установлен диагноз: *основной*: ТС с поражением почек, костей, кожи, легких (ЛАМ). Хроническое легочное сердце, компенсация. Легочная гипертензия I степени. Нефрэктомия от 15.04.22 по поводу разрыва ангиомиолипомы левой почки с развитием кровотечения и забрюшинной гематомы. Тампонада мочевого пузыря. Хроническая болезнь почек СЗБ стадии.

*Осложнения*: вторичная гипертензия. Хроническая почечная недостаточность I стадии. Вторичная гиперурикемия. Дыхательная недостаточность I степени. Гидропневмоторакс.

Рекомендована консультация генетика, консультация в федеральном центре, прием эверолимуса или сиролимуса.

В дальнейшем пациентка до 2026 г. у пульмонолога не наблюдалась, периодически осматривалась нефрологом. С июля 2023 г. нерегулярно получает эверолимус в дозе 1,5 мг в сутки.

*В сентябре 2025 г. осмотрена нефрологом:*

- самочувствие удовлетворительное;
- артериальное давление — в пределах нормы, отекающего синдрома нет;
- диурез адекватный.

*По результатам лабораторных анализов:*

- креатинин — 75 мкмоль / л;
- мочевина — 4,1 ммоль / л;
- холестерин — 7,6 ммоль / л;
- глюкоза — 4,9 ммоль / л;
- скорость клубочковой фильтрации — 86 мл / мин.

Общие анализы крови и мочи — без патологии.

*По данным КТ:*

- объем легких сохранен;
- по всем легочным полям сохраняются множественные воздушные полости размерами до 34 × 19 мм на фоне диффузных интерстициальных изменений;
- в наддиафрагмальных отделах — тяжистые фиброзные изменения;

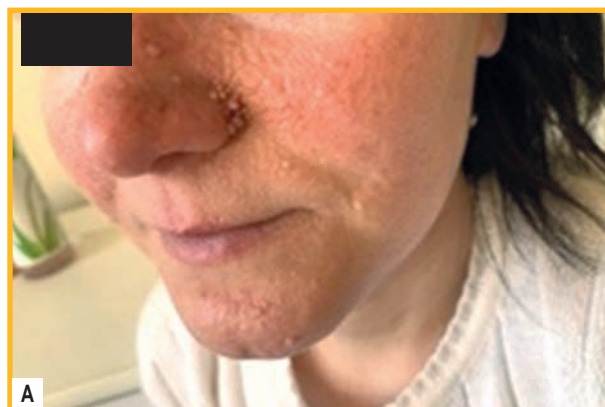


Рис. 2. Кожные проявления туберозного склероза: А — ангиофибромы лица; В — участки гипопигментации, «шагреневая» бляшка; С — изменения ногтевой пластины

Figure 2. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis: A, facial angiofibromas; B, areas of hypopigmentation, “shagreen plaque”; C, changes in the nail plate

- инфильтративные очаговые изменения в легких отчетливо не визуализируются;
- в реберно-диафрагмальном плевральном синусе слева визуализируется жидкость (с признаками осумкования?) 36 × 10 × 15 мм;
- по костальной плевре в задних отделах на уровне VIII–XI ребер визуализируется жидкость (толщина полоски ≤ 4 мм);

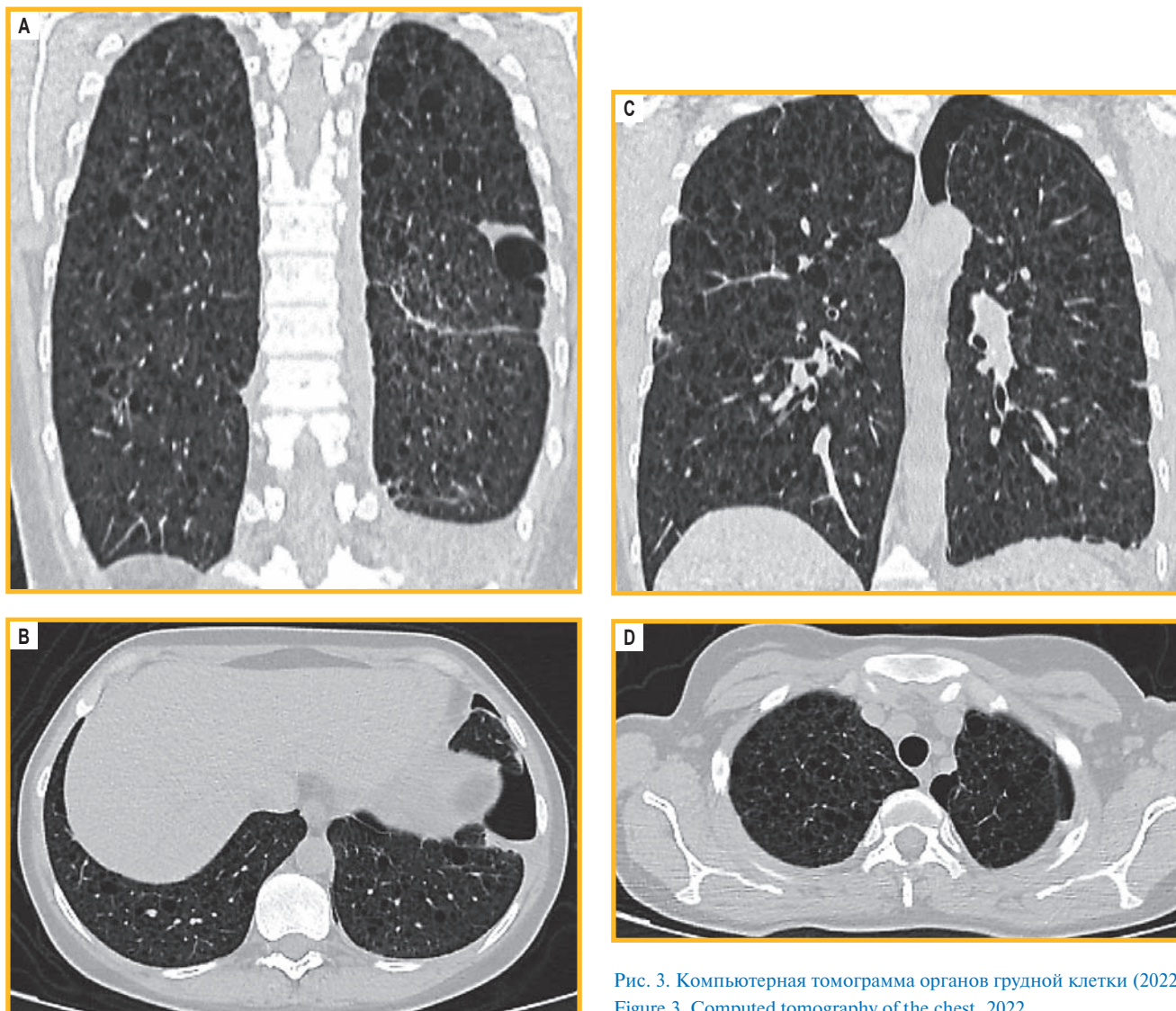


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (2022)  
Figure 3. Computed tomography of the chest, 2022

- жидкость в полости перикарда не визуализируется;
- в костных структурах на уровне сканирования (изменения наиболее выражены в позвонках грудного отдела позвоночника) определяются множественные очаги остеосклероза без деструкции кортикального слоя, деформации костей;
- на уровне сканирования сохраняются гиподенсные образования печени диаметром  $\leq 7$  мм, неоднородность, тяжесть клетчатки брюшной полости в подпеченочном пространстве.

При сравнении с данными КТ-исследования от 17.01.24 отмечено появление жидкости в плевральной полости слева.

*В феврале 2026 г. повторно осмотрена пульмонологом:*

- предьявляет жалобы на одышку смешанного характера при обычной физической нагрузке (подъем выше 4-го этажа, ходьба – около 200–300 м; mMRC – 2 балла);
- индекс массы тела –  $30,8 \text{ кг} / \text{м}^2$ ;
- частота дыхательных движений – 19 в минуту;
- частота сердечных сокращений – 110 в минуту;
- артериальное давление – 120 / 70 мм рт. ст.;
- $\text{SpO}_2$  в покое – 98 %.

*Результаты 1-минутного теста «Сесть и встать»:*

- число выполненных повторов – 20;
- $\text{SpO}_2$  до нагрузки – 97 %, после нагрузки – 94 %;
- mMRC до нагрузки – 2 балла, после нагрузки – 2–3 балла.

В феврале 2026 г. выполнена спирометрия: значимых нарушений ФВД не выявлено. При выполнении КТ в феврале 2026 г. – без отрицательной динамики: количество и распространенность изменений прежняя, жидкость в плевральной полости отсутствует.

За трехлетний период наблюдения на фоне терапии эверолимусом у пациентки незначительно снизилась толерантность к физической нагрузке (без значимого изменения ФВД, увеличения индекса массы тела), по данным КТ рецидивов пневмоторакса не отмечено, появился плевральный выпот в 2025 г. в небольшом объеме, который самостоятельно разрешился в 2026 г. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ) не исследовалась ввиду отсутствия технической возможности. Также улучшились показатели почечной функции (азотемия на контрольных визитах к нефрологу не выявлялась), отрицательная динамика по образованию в печени и кожному процессу не прослеживалась.

## Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение за молодой пациенткой с ТС-ЛАМ. Редкость этого диагноза хорошо подтверждается эпидемиологическими данными: по результатам исследований, проведенных

в 7 странах, показано, что распространенность ЛАМ составляет всего 3–7 случаев на 1 млн человек [4]. Распространенность ЛАМ среди женщин с ТС колеблется от 26 до 42 % [6], среди мужчин – от 22 до 38 % [9]. ТС-ЛАМ выявляется преимущественно у женщин в возрасте 30–50 лет [10], средний возраст обращения за медицинской помощью – 38 ± 14 лет [6]. В представленном клиническом наблюдении у молодой женщины поражение почек как проявление ТС было диагностировано в возрасте 11 лет, а поражение легких – в 37 лет, что согласуется с указанными данными.

В детском возрасте у пациентки регистрировались судорожные припадки и выявлены изменения в почках, характерные для ТС. Далее заболевание протекало малосимптомно вплоть до разрыва ангиомиолипомы левой почки во взрослом возрасте (37 лет), нарушения почечной функции (азотемия), очагов склероза в костях и изменений в легких, выявленных в процессе дообследования по поводу появившихся кашля и одышки. Также при объективном обследовании выявлен кожный процесс (ангиофиброма лица, гипопигментные пятна, участки «шагреновой кожи», фиброзные бляшки туловища, околоногтевое поражение, деформация ногтевой пластины), что указывает на появление новых признаков заболевания на протяжении всей жизни и важность постоянного динамического наблюдения за такими пациентами. Необходимо отметить, что несмотря на появление симптомов в детском возрасте, включая изменения кожи, отмечена поздняя диагностика заболевания (в 37 лет). Это может быть обусловлено редкостью описываемой патологии, плохой осведомленностью врачей о возможностях ее диагностики, отсутствием динамического наблюдения при переходе от педиатров к терапевтам.

Ключевое изменение в диагностике ТС, внесенное Международной консенсусной группой ТС (2021), включает генетическое тестирование, подтверждающее диагноз [11]. ТС развивается вследствие мутаций в генах *TSC1* (локус 9q34 9-й хромосомы) или *TSC2* (локус 16p13 16-й хромосомы), кодирующих синтез гамартина и туберина. В ½ случаев ТС носит наследственный характер и передается по аутосомно-доминантному типу [12, 13]. Однако по результатам генетического тестирования при диагностике ТС у 25 % пациентов мутация *TSC* не выявляется [6, 12]. В представленном наблюдении генетическое исследование не проводилось по материальным причинам, однако у дочери пациентки в раннем детском возрасте диагностирован судорожный припадок (одно из неврологических проявлений ТС), а прерывание 2-й беременности было рекомендовано в связи с внутриутробными пороками развития плода. Поэтому при большой вероятности наследственной этиологии ТС (риск рождения больного ребенка достигает 50 %), генетическое тестирование целесообразно проводить на этапе планирования беременности не только у родителей, но и у ближайших родственников [7].

В рамках установления диагноза и оценки спектра пораженных органов ключевую роль играют методы

визуализации. У 1/3 пациенток с ТС по данным КТ ОГК выявляется легочный ЛАМ, причем ЛАМ при ТС чаще протекает бессимптомно, в отличие от сЛАМ, дебютирующего спонтанным пневмотораксом с высокой частотой рецидивов или дыхательной недостаточностью [7, 9, 14].

КТ-картина при ЛАМ представляет собой совокупность следующих признаков:

- кистозная деформация легочной ткани с наличием множественных тонкостенных кист (> 10), преимущественно округлой формы, диаметром 2–30 мм, не сливающихся между собой, равномерно распределенных по легочной паренхиме;
- ЛАМ-ассоциированные узелки;
- выпот в плевральных полостях;
- отсутствие критериев интерстициального заболевания легких [1–3].

При вероятном или возможном диагнозе ЛАМ следует проводить дифференциальную диагностику с целью исключения другой патологии, проявляющейся кистозными изменениями легочной ткани [1, 7]. Пневмотораксы возникают у 70 % пациентов с ЛАМ и могут быть первым клиническим проявлением заболевания [1–4]. Рецидивирующие спонтанные пневмотораксы обычно возникают в результате разрыва субплевральных кист, при этом требуется проведение профилактического плевродеза, что было выполнено у данной пациентки.

Помимо пневмоторакса, ЛАМ ассоциируется с другими серьезными осложнениями, включая хилезный выпот, ангиомиолипомы почек и дыхательную недостаточность [2, 3]. Эти осложнения подчеркивают системный характер ЛАМ и усиливают необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. У представленной пациентки спонтанный пневмоторакс произошел в 2022–2023 гг., был малосимптомным и диагностирован только при проведении КТ.

В 2023 и в 2024 гг. по данным КТ легких выявлялась жидкость в плевральной полости, однако ввиду малого ее количества пункция не проводилась.

«Золотым стандартом» диагностики ЛАМ является биопсия легочной ткани с морфологической верификацией биоптата, характеризуемого кистозной трансформацией и диффузной пролиферацией атипичных ГМК (ЛАМ-клеток), имеющих веретенообразную или эпителиоидную форму, с эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенным ядром, которые располагаются вдоль лимфатических сосудов, кровеносных сосудов, бронхиол и альвеолярных перегородок, экспрессирующих рецепторы для эстрогена и маркеры меланоцитов [1, 15].

Морфологическая верификация дополняется результатами иммуногистохимического анализа, при котором выявляются актин ГМК, десмин, HMB45 (*Human Melanoma Black 45*), рецепторы к эстрогену [1–3]. Генез ЛАМ-клеток остается не до конца изученным вопросом. Неопластическая природа происхождения ЛАМ-клеток подтверждается неконтролируемой клеточной пролиферацией и aberrантной дифференцировкой, обусловленной гиперактивацией сигнального

пути mTOR и резистентностью к запрограммированной клеточной гибели. Экспрессия генов, ассоциированных с метастазированием, указывает на наличие у ЛАМ-клеток потенциала к инвазии и диссеминации [16–18].

Однако ввиду малодоступности генетического тестирования и технических сложностей, связанных с проведением биопсии легких, главным способом диагностики ТС продолжает оставаться интерпретация клинических критериев [1–4].

Регулярное проведение спирометрии жизненно важно для пациентов с ЛАМ, поскольку они способствуют раннему выявлению и лечению респираторных проблем. Крайне важно у всех пациентов с ЛАМ регулярно (каждые 6–12 мес.) проводить спирометрические тесты для отслеживания прогрессирования заболевания и корректировки лечения по мере необходимости. У представленной пациентки исходные спирометрические показатели были в пределах нормы, однако исследовать DL<sub>CO</sub> не было возможности. По данным *А.В. Черняка* и соавт. (2021), у больных ЛАМ превалирует обструктивный тип нарушения ФВД (75 %), рестриктивный (3 %) и смешанный (1 %) типы нарушения ФВД встречаются гораздо реже [10].

DL<sub>CO</sub> снижена у 87 % пациенток. По результатам регрессии Кокса исходные значения DL<sub>CO</sub> и ОФВ<sub>1</sub> являются предикторами, определяющими риск смерти при ЛАМ [1–3]. К сожалению, исследовать DL<sub>CO</sub> пока не удалось. Необходимо отметить также, что исследование ФВД у пациентки в течение 3 лет амбулаторного наблюдения ни разу не выполнялось.

Для оценки переносимости физической нагрузки больными ЛАМ можно использовать 6-МШТ, который также может использоваться для определения степени инвалидизации, прогрессирования болезни и ответа на лечение у пациентов с клиническими проявлениями ЛАМ. Проведены тесты с физической нагрузкой (исходно – 6-МШТ, в 2026 г. в связи с невозможностью его выполнения – 1-минутный тест «Сесть и встать»). Необходимо отметить хорошую толерантность к физической нагрузке у пациентки, включая отсутствие десатурации в процессе тестов.

Лечение ЛАМ направлено на замедление прогрессирования заболевания, сохранение функции легких и устранение осложнений. Необходим регулярный мониторинг функции легких, поскольку со временем ЛАМ может прогрессировать до дыхательной недостаточности. Согласно руководству Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ТС-ЛАМ, наиболее эффективным методом патогенетического лечения при мультисистемных проявлениях (почечные ангиомиолипомы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитоза и эпилепсия) является применение ингибиторов mTOR (эверолимус). После терапевтической оценки соотношения риск / польза препараты данной группы могут быть назначены пациентам при ухудшении легочной функции и наличии хилезного выпота для стабилизации функции легких, уменьшения кистозного поражения легких и ангиомиолипом, при этом в конечном итоге улучшается качество жизни пациентов [1–4].

Поддерживающая терапия также играет решающую роль и может включать бронходилататоры, кислородную терапию по показаниям и соблюдение рекомендаций по вакцинации для лиц с ослабленным иммунитетом [19]. Важным аспектом лечения ЛАМ является строгое предотвращение воздействия эстрогенов, особенно в форме гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, что актуально для женщин репродуктивного возраста, у которых чаще всего возникает ЛАМ [1–4]. Эта рекомендация обусловлена чувствительностью к эстрогенам при ЛАМ. Трансплантация легких может быть рассмотрена в запущенных случаях с тяжелой дыхательной декомпенсацией, она остается единственной мерой лечения ЛАМ. Поскольку понимание молекулярных основ ЛАМ продолжает расширяться, ожидается, что будущие методы лечения расширят масштабы и специфичность лечения.

Несмотря на недостаточную приверженность терапии в начале лечения, пропуск контрольных визитов к нефрологу и пульмонологу, на фоне приема ингибитора mTOR у пациентки не отмечено существенной отрицательной динамики по спирометрии, улучшилась функция единственной почки. Возможно, это связано с тем, что для ЛАМ характерно относительно доброкачественное течение, медленное прогрессирование симптоматики ТС, на что указывают показатели 10-летней выживаемости, превышающие 90 % [20].

При ведении пациентов с ТС-ЛАМ требуется комплексный, мультидисциплинарный подход с динамической оценкой клинических, лабораторных и инструментальных показателей врачами-нефрологами, неврологами, пульмонологами, дерматологами, генетиками и другими специалистами при необходимости.

## Заключение

ЛАМ представляет собой орфанное заболевание с возможными мультисистемными проявлениями. По данным представленного клинического наблюдения продемонстрировано относительно доброкачественное течение заболевания у пациентки с ТС, диагностированным в детском возрасте, поражением кожи, нарастанием азотемии на фоне разрыва ангиомиолипомы почки и выявлением ЛАМ в зрелом возрасте. На фоне своевременного назначения ингибиторов mTOR наблюдалось восстановление функции почки, существенного нарастания нарушения ФВД не отмечено.

Таким образом, мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению больных ТС является ключевым фактором своевременной верификации диагноза и терапевтической тактики, снижения риска прогрессирования органной дисфункции.

## Литература

1. Макарова М.А., Белевский А.С. Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411.

2. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymph-angioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
3. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymph-angioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
4. Rodenko P.N., Elefteratos J., Rodenko E.L. et al. Sporadic lymph-angioleiomyomatosis in a 35-year-old female patient: a rare cause of spontaneous pneumothorax. *Cureus.* 2025; 17 (7): e87346. DOI: 10.7759/cureus.87346.
5. McCarthy C., Gupta N., Johnson S.R. et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1313–1327. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9.
6. Shah J.M., Patel J.T., Shah H. et al. The epidemiology and clinical features of lymphangioleiomyomatosis (LAM): a descriptive study of 33 case reports. *Cureus.* 2023; 15 (8): e43513. DOI: 10.7759/cureus.43513.
7. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова.* 2014; 114 (3): 58–74. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=mowjli297a805910783>
8. Zhang H., Hu Z., Wang S. et al. Clinical features and outcomes of male patients with lymphangioleiomyomatosis: a review. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (52): e32492. DOI: 10.1097/MD.00000000000032492.
9. Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
10. Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31.
11. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
12. Dibble C.C., Elis W., Menon S. et al. TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex up-stream of mTORC1. *Mol. Cell.* 2012; 47 (4): 535–546. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.009.
13. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323.
14. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioleiomyomatosis in a male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.069.
15. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
16. Obraztsova K., Basil M.C., Rue R. et al. mTORC1 activation in lung mesenchyme drives sex- and age-dependent pulmonary structure and function decline. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 5640. DOI: 10.1038/s41467-020-18979-4.
17. Kundu N., Holz M.K. Lymphangioleiomyomatosis: a metastatic lung disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2023; 324 (2): C320–C326. DOI: 10.1152/ajpcell.00202.2022.
18. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.
19. Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P. et al. Long-term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2018; 153 (1): 124–132. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.012.
20. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.

Поступила: 22.02.26  
Принята к печати: 04.05.26

## References

1. Makarova M.A., Belevskiy A.S. [Lymphangioleiomy-omatosis sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's view]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411 (in Russian).
2. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymph-angioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
3. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymph-angioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
4. Rodenko P.N., Elefteratos J., Rodenko E.L. et al. Sporadic lymph-angioleiomyomatosis in a 35-year-old female patient: a rare cause of spontaneous pneumothorax. *Cureus.* 2025; 17 (7): e87346. DOI: 10.7759/cureus.87346.
5. McCarthy C., Gupta N., Johnson S.R. et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1313–1327. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9.
6. Shah J.M., Patel J.T., Shah H. et al. The epidemiology and clinical features of lymphangioleiomyomatosis (LAM): a descriptive study of 33 case reports. *Cureus.* 2023; 15 (8): e43513. DOI: 10.7759/cureus.43513.
7. Dorofeeva M.Iu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. [Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S.Korsakova.* 2014; 114 (3): 58–74. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=mowjli297a805910783> (in Russian).
8. Zhang H., Hu Z., Wang S. et al. Clinical features and outcomes of male patients with lymphangioleiomyomatosis: a review. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (52): e32492. DOI: 10.1097/MD.00000000000032492.
9. Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
10. Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdееv S.N. [Lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31 (in Russian).
11. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
12. Dibble C.C., Elis W., Menon S. et al. TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex up-stream of mTORC1. *Mol. Cell.* 2012; 47 (4): 535–546. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.009.
13. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323.
14. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioleiomyomatosis in a male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.069.
15. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
16. Obraztsova K., Basil M.C., Rue R. et al. mTORC1 activation in lung mesenchyme drives sex- and age-dependent pulmonary structure and function decline. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 5640. DOI: 10.1038/s41467-020-18979-4.
17. Kundu N., Holz M.K. Lymphangioleiomyomatosis: a metastatic lung disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2023; 324 (2): C320–C326. DOI: 10.1152/ajpcell.00202.2022.
18. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.

19. Taveira-DaSilva A.M, Jones A.M, Julien-Williams P. et al. Long-term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018; 153 (1): 124–132. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.012.
20. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.

Received: February 22, 2026  
Accepted for publication: May 04, 2026

#### Информация об авторах / Authors Information

**Канаева Татьяна Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 49-14-37; e-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9451-9318>)

**Tatyana V. Kanaeva**, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 49-14-37; e-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9451-9318>)

**Кароли Нина Анатольевна** — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

**Nina A. Karoli**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

#### Участие авторов

**Канаева Т.В.** — анализ и интерпретации полученных данных, написание текста

**Кароли Н.А.** — концепция, дизайн, сбор, анализ и интерпретации полученных данных, редактирование текста.

Оба автора 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

**Kanaeva T.V.** — analysis and interpretation of the obtained data, writing the text

**Karoli N.A.** — concept, design, collection, analysis and interpretation of the obtained data, text editing

Both 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.

# Идиопатический легочный фиброз как причина тяжелой дыхательной недостаточности в геронтологической практике

Е.В.Резник<sup>1,2</sup>, Л.Х.Алиева<sup>1,3</sup>, М.Д.Яровой<sup>1</sup> ✉, А.С.Попова<sup>1</sup>, Ю.А.Васильев<sup>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> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»: 119415, Россия, Москва, Лобачевского, 42, стр. 4
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»: 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адила, 2 / 44
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»: 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание неясной этиологии, чаще встречающееся у лиц пожилого возраста. Основными причинами, приводящими к развитию ИЛФ, являются факторы окружающей среды, вирусы, генетическая предрасположенность. «Золотой стандарт» диагностики – компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). В качестве патогенетической терапии используются такие антифибротические препараты, как нинтиданиб и пирфенидон. **Целью** работы являлась презентация клинического наблюдения за пациенткой с длительным анамнезом одышки и сердечной недостаточности (СН), у которой диагноз ИЛФ был установлен лишь при госпитализации по поводу нарастания одышки. По данным КТВР выявлена характерная картина «сотового легкого». **Заключение.** По результатам клинического наблюдения продемонстрированы трудности диагностики ИЛФ в старческом возрасте на фоне полиморбидности (хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая СН), что приводит к позднему началу специфической терапии.

**Ключевые слова:** фиброз, идиопатический легочный фиброз, интерстициальное заболевание легких, гериатрия, геронтология.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с требованиями международного этического и научного стандарта «Надлежащая клиническая практика» (*Good Clinical Practice*).

© Резник Е.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Резник Е.В., Алиева Л.Х., Яровой М.Д., Попова А.С., Васильев Ю.А. Идиопатический легочный фиброз как причина тяжелой дыхательной недостаточности в геронтологической практике. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 506–512. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-506-512

# Idiopathic pulmonary fibrosis as a cause of severe respiratory failure in gerontological practice

Elena V. Reznik<sup>1,2</sup>, Luiza Kh. Alieva<sup>1,3</sup>, Maksim D. Iarovoi<sup>1</sup> ✉, Anastasia S. Popova<sup>1</sup>, Yuri A. Vasiliev<sup>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> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva of the Moscow City Department of Healthcare”: ul. Lobachevskogo 42, build. 4, Moscow, 119415, Russia
- <sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov of the Moscow City Department of Healthcare”: ul. Salyama Adilya, 2/44, Moscow, 123423, Russia
- <sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow City Department of Healthcare”: ul. Petrovka 24, build. 1, Moscow, 127051, Russia

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive interstitial lung disease of unknown etiology, most commonly occurring in the elderly. The main factors leading to the development of IPF are environmental factors, viruses, and genetic predisposition. The «gold standard» for diagnosis is high-resolution computed tomography. Antifibrotic drugs such as nintedanib and pirfenidone are used as pathogenetic therapy. **The aim** was to present a patient with a long history of dyspnea and heart failure, in whom the diagnosis of IPF was established only upon hospitalization due to worsening dyspnea. High-resolution computed tomography revealed a characteristic pattern of “honeycomb lung”. **Conclusion.** The article demonstrates the difficulties in diagnosing IPF in old age associated with polymorbidity (chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure), which leads to a late start of specific therapy.

**Key words:** fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, geriatrics, gerontology.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsors.

**Ethical expertise.** The study was conducted according to Good Clinical Practice requirements.

© Reznik E.V. et al., 2026

For citation: Reznik E.V., Alieva L.Kh., Iarovoï M.D., Popova A.S., Vasiliev Yu.A. Idiopathic pulmonary fibrosis as a cause of severe respiratory insufficiency in geriatric practice. *Pulmonology*. 2026; 36 (3): 506–512 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-506-512

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является одной из особых форм хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии, которая встречается в основном у пациентов старшего возраста и сопровождается изолированным поражением легочной паренхимы [1].

Распространенность ИЛФ составляет 6,8–63 случая на 100 000. В России заболеваемость составляет 4–7 случаев на 100 000 [1].

Точный этиологический фактор ИЛФ на сегодняшний день выявить не удалось. Однако существуют данные о роли в патогенезе этой патологии факторов окружающей среды и микроорганизмов (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпесвирус-1, -6, -7, -8, вирус саркомы Капоши и вирус гепатита С) [2, 3]. Также описана связь развития ИЛФ с курением, вдыханием производственных поллютантов (кремний, бериллий, угольная пыль, асбест), а также радиацией [4]. *D. Bédard Méthot et al.* описана роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) как возможного фактора риска развития ИЛФ [5].

Существует генетическая предрасположенность развития ИЛФ, что доказано выделением отдельной группы пациентов, имеющих  $\geq 2$  родственников с этой патологией. Такая форма заболевания получила название семейный ИЛФ. Кроме того, описаны случаи ИЛФ, ассоциированные со специфическими наследственными синдромами [6]. По данным *O.C. Leavy et al.*, более чем в 50 % случаев ИЛФ не представляется возможным определить ген, ответственный за развитие заболевания. В остальных случаях большую часть патогенных вариантов составляют пациенты с мутациями в теломерных генах, генах, ответственных за синтез сурфактанта [7]. Поэтому *A. Alonso-Gonzalez et al.* предложено выполнять генетическое тестирование (измерение длины теломер, секвенирование) на выявление мутаций в указанных генах у пациентов, относящихся к одной из 4 групп (дебют заболевания до 50 лет, семейная форма ИЛФ, различные формы теломеропатий, редкие генетические синдромы) [8].

Клиническая симптоматика заболевания неспецифична. Пациенты могут жаловаться на длительно существующую одышку и кашель при физической нагрузке. Отмечается утолщение пальцев по типу «барабаннных палочек», ногтей по типу «часовых стекол», выявляется двусторонняя инспираторная крепитация [1].

Диагностика заболевания основана на выявлении диффузных двухсторонних ретикулярных изменений, мелких субплевральных воздушных кист («сотовое легкое») и / или периферических тракционных бронхо- или бронхиолоэктазов в кортикальных и ба-

зальных отделах легких, выявленных по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР). Также проводится исследование функции внешнего дыхания (ФВД), величины диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), 6-минутный шаговый тест [1].

Согласно клинико-практическим рекомендациям Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*), Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society – JRS*), Латиноамериканского торакального общества (*Latin American Thoracic Society – ALAT*) и Министерства здравоохранения Российской Федерации, единственными препаратами, применяемыми при терапии ИЛФ, являются антифибротические препараты нинтеданиб (тройной ингибитор ангиокиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов-1–3, рецепторы тромбоцитарного фактора роста- $\alpha$ , - $\beta$  и рецепторы фактора роста фибробластов-1–3) и пирфенидон (оказывает антифибротическое действие путем уменьшения пролиферации фибробластов, дифференцировки миофибробластов, синтеза коллагена и фибронектина, отложения внеклеточного матрикса, а также противовоспалительное действие путем ингибирования синтеза трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ ) [1, 9, 10].

Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с ИЛФ, диагностированным в старческом возрасте.

### Клиническое наблюдение

Пациентка 86 лет госпитализирована в стационар с жалобами на одышку в положении лежа и в покое, усиливающуюся в горизонтальном положении и при физической нагрузке, сухой кашель, отеки нижних конечностей (голена, стопы), общую слабость. Одышку стала отмечать около 3 лет назад, отеки появились 2 года назад. Пациентка неоднократно получала лечение по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) в стационарах Москвы.

Ухудшение состояния возникло 3 нед. назад с прогрессированием указанных жалоб, пациентке приходилось спать в положении сидя. Настоящее ухудшение состояния (прогрессирование указанных жалоб) отмечает в течение 3 нед.

По данным анамнеза – гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхитический тип, цереброваскулярная болезнь. Постоянно принимает антигипертензивную терапию, кардиопротективную терапию и препараты для лечения ХОБЛ не получала.

Профессиональных вредностей не отмечено, не курит, наследственный анамнез по заболеваниям респираторной системы не отягощен.

*При осмотре:* состояние тяжелое, выраженный цианоз кожного покрова, тургор, влажность кожи снижены, набухание вен шеи. Отмечались отеки нижних конечностей – голени, стопы, живота. Пальцы в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол». При аускультации легких выслушивается ослабленное везикулярное дыхание с крепитацией, тахипноэ – до 24 в минуту; при перкуссии – корочечный звук. Сатурация артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) без кислородной поддержки – 65 %, проводилась высокопоточная оксигенация 50 л / мин, при этом SpO<sub>2</sub> не повышалась > 90 %. Артериальное давление – 130 / 85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 98 в минуту, тоны сердца глухие, выслушивается систолический шум в точках проекции митрального и трикуспидального клапана. При пальпации живота – увеличение печени. По остальным органам и системам без патологий.

По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня лактата до 4,1 (референсные значения – 0,56–1,39) ммоль / л; *N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) – 11 324 (0,01–525,1) пг / мл; уровень С-реактивного белка – 2,6 (0–5) мг / л.

*Данные электрокардиографии:*

- ритм синусовый;
- частота сердечных сокращений – 72 в минуту;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- удлинение интервала QTc до 540 мс;
- направление электрической оси сердца вправо;
- гипертрофия правого желудочка (рис. 1).

При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлено усиление и деформация легочного рисунка, выражено обогатненное за счет интерстициального компонента, полисегментарные участки затемнения легочной ткани в проекции обоих легочных полей.

По данным КТ ОГК в обоих легких выявлены обширные зоны выраженных ретикулярных изменений паренхимы и многочисленные участки «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы и тонкостенные кисты. Эти изменения были более выраженными в нижних долях легких, имелся умеренный двусторонний плевральный выпот (рис. 2). Плевра не изменена. Отмечалось увеличение лимфатических узлов верхнего средостения. Расширение (до 35 мм) ствола легочной артерии и ее ветвей, правых камер сердца (признаки легочной гипертензии (ЛГ) и «легочного сердца»). Данные изменения являются высокоспецифичными для ИЛФ и позволяют поставить диагноз болезни по данным КТ даже без биопсии легкого. Кроме этого, отмечены эктазия восходящей аорты (47 мм) и выраженный кальциноз стенок коронарных артерий (признак атеросклероза). Малый гидрперикард.

*Данные ЭхоКГ:*

- глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) не снижена;
- выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 2 см, задней стенки ЛЖ – 1,4 см);
- уменьшение полости ЛЖ;

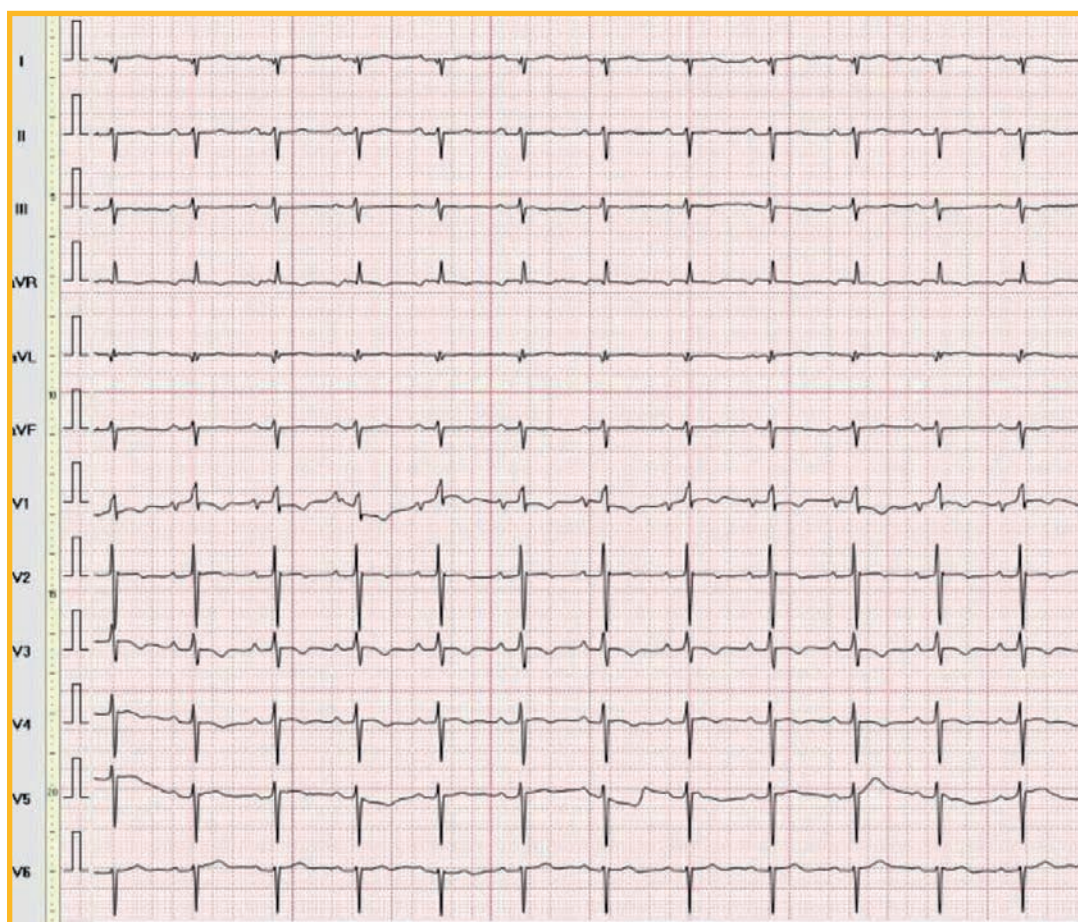


Рис. 1. Электрокардиограмма: атриовентрикулярная блокада I степени; удлинение интервала QTc до 540 мс; направление электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка

Figure 1. Electrocardiogram: grade I atrioventricular block; QTc interval prolonged to 540 ms; rightward direction of the electrical axis of the heart, right ventricular hypertrophy

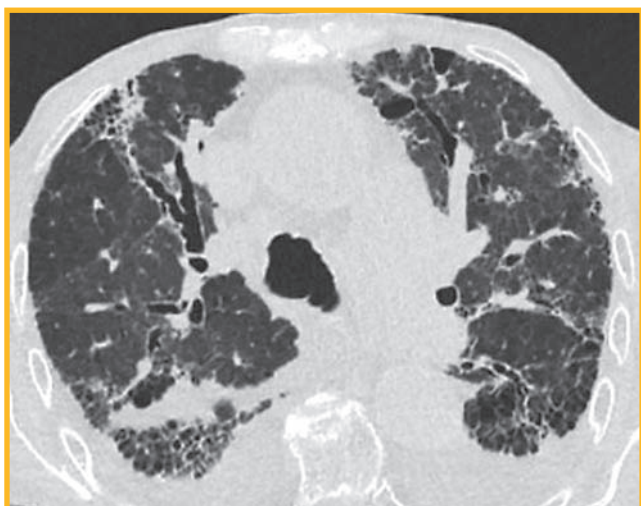
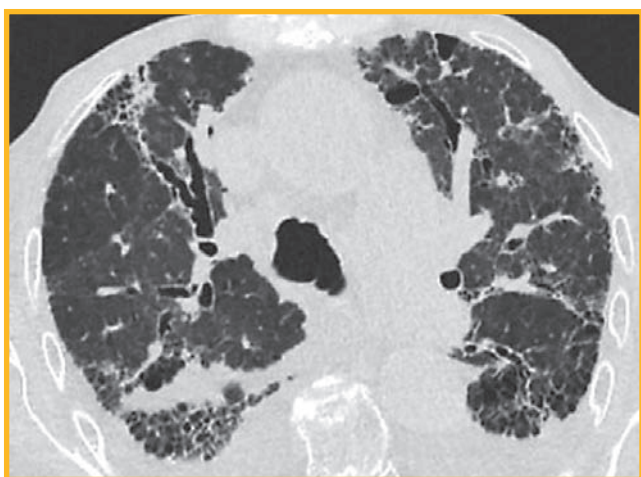


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: «сотное легкое», мозаичные участки инфильтрации

Figure 2. Computed tomography of the chest organs: “honeycomb lung”, mosaic infiltration sites

- трикуспидальная регургитация III степени;
  - увеличение левого предсердия;
  - митральная регургитация III степени;
  - в полости перикарда за задней стенкой ЛЖ определяется жидкость до 0,6 см.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости:*
- признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы;
  - выраженная аэроколия;
  - признаки венозного застоя в печени;
  - асцит (700–800 мл под печенью, в нижних отделах, в межкишечных пространствах);
  - умеренная гепатомегалия (правая доля – 163 мм, левая доля – 87 × 52 мм);
  - анасарка.
- УЗИ плевральных полостей:*
- двусторонний гидроторакс с разобщением листков плевры до 19,4 мм.
- Данные спирометрии:*
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) снижена, среднетяжелой степени – 1,13 л (50,2 %<sub>долж.</sub>);
  - форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 0,99 л (47,0 %<sub>долж.</sub>);
  - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 0,98 л (51,5 %<sub>долж.</sub>);
  - ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (индекс Тиффно) – 86,86 %;
  - пиковая объемная скорость выдоха – 49,8 %;
  - ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитическим препаратом – 1,06 л (прирост – 8,1 %) (бронхолитическая проба отрицательная).
- Клинический диагноз основной:* идиопатический легочный фиброз; *сопутствующий:* цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга.
- Осложнения:*
- дыхательная недостаточность;
  - ЛГ;
  - хроническая СН (ХСН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, декомпенсация;
  - двусторонний гидроторакс;
  - гидроперикард;
  - асцит;
  - анасарка;
  - митральная регургитация III степени;
  - трикуспидальная регургитация III степени;
  - аортальная регургитация II степени.
- Во время пребывания в стационаре пациентке проводилась кислородотерапия, бронхолитическая терапия ипратропия бромидом + фенотерол, будесонидом, диуретическая терапия фуросемидом в дозе 160 мг в сутки в течение 3 дней с последующим снижением дозы под контролем диуреза, массы тела.
- На фоне терапии отмечалась положительная динамика состояния и самочувствия, наблюдался регресс симптоматики ХОБЛ и ХСН. Дыхание самостоятельное, при дыхании атмосферным воздухом SpO<sub>2</sub> – 91 %, при инсуффляции увлажненным кислородом через лицевую маску со скоростью 5 л / мин SpO<sub>2</sub> – 96 %.
- Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.
- Рекомендации – продолжать терапию:*
- ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер 20 капель 2 раза в сутки;
  - будесонид через небулайзер 0,5 мкг 2 раза в сутки;
  - спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки;
  - торасемид 5 мг 1 раз в сутки;
  - лозартан 25 мг 1 раз в сутки;
  - амлодипин 2,5 мг 1 раз в сутки.

## Обсуждение

ИЛФ является заболеванием, поражающим лиц пожилого возраста с манифестацией в 60–80 лет, чаще заболевание встречается среди мужчин [11]. У представленной пациентки заболевание впервые было диагностировано в возрасте 86 лет. *H.J. Kim et al.* описана группа пациентов с ИЛФ ( $n = 1\ 001$ ; средний возраст – 66–76 лет), госпитализированных и не госпитализированных в стационар по поводу этой патологии [12]. Таким образом, установление диагноза ИЛФ приходится на более ранний возраст, чем у представленной пациентки. Учитывая длительно существовавшую симптоматику дыхательной недостаточности, в т. ч.  $SpO_2$  65 % при поступлении, к которой пациентка была адаптирована, можно сделать вывод о наличии ИЛФ длительное время.

*T.M. Walters et al.* по данным метаанализа оценивалась структура коморбидности у пациентов с ИЛФ. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет, ГЭРБ [13]. Однако длительность диагностики в представленном наблюдении объясняется значительной коморбидностью, наличием ХСН, ХОБЛ. Симптомы правожелудочковой СН, которые послужили причиной госпитализации, развились вследствие недиагностированного ИЛФ.

*A. Guenther et al.* указано, что поражение миокарда с развитием ЛГ является значимым предиктором снижения выживаемости у пациентов с ИЛФ (отношение шансов (ОШ) – 2,03) [14]. Таким образом, продемонстрирована важность ранней диагностики заболевания во избежание развития таких осложнений, как ЛГ вследствие патологии легких.

В настоящее время большими возможностями обладает применение антифибротических препаратов – нинтеданиба и пирфенидона, являющихся единственными патогенетическими препаратами для лечения ИЛФ. По результатам исследования INSIGHTS-IPF подтверждены не только эффективность нинтеданиба у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), но и повышение выживаемости пациентов старшего возраста (95%-ный доверительный интервал – 0,51–0,98;  $p = 0,043$ ) [15]. Представленной пациентке также следует рекомендовать инициирование антифибротической терапии одним из указанных препаратов.

*А.В. Тетеновой и соавт.* описано наблюдение за пациенткой 67 лет с ИЛФ, у которой на протяжении 3 лет лечения глюкокортикостероидами не отмечалось регресса симптоматики, лишь после начала терапии нинтеданибом состояние улучшилось, обострений не наблюдалось [16].

У представленной пациентки диагноз ХОБЛ был указан в ранее имеющейся медицинской документации. Однако отсутствие курения и профессиональных вредностей в анамнезе, а также выявленный при госпитализации рестриктивный тип нарушений ФВД не позволяют однозначно подтвердить данный диагноз. Вероятно, часть респираторной симптоматики ранее могла быть интерпретирована как проявление

ХОБЛ на фоне недиагностированного фибротического интерстициального заболевания легких и ХСН.

Назначение бронхолитической терапии ипратропия бромидом + фенотерол и будесонидом было связано с ранее установленным диагнозом ХОБЛ и тяжелой дыхательной недостаточностью при поступлении. Вместе с тем данные спирометрии, высокий индекс Тиффно и отрицательная бронхолитическая проба свидетельствовали в пользу рестриктивного, а не обструктивного типа вентиляционных нарушений. Поэтому положительная динамика состояния пациентки в большей степени расценена как результат диуретической терапии, коррекции декомпенсации хронической правожелудочковой СН и кислородной поддержки.

## Заключение

Таким образом, ИЛФ – заболевание, частота встречаемости которого в настоящее время увеличивается. Симптоматика данной патологии сходна с таковой при других заболеваниях, которые распространены среди лиц старшей возрастной группы, наиболее часто страдающих ИЛФ. При наличии у пациента выраженной одышки, кашля, снижения  $SpO_2$  специалистам следует насторожиться и включить в спектр диагностического поиска не только такие распространенные патологии, как ХСН, ХОБЛ, бронхиальная астма, но и интерстициальные поражения легких.

## Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Идиопатический легочный фиброз. 2023. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/ILF\\_2024\\_draft.pdf?ysclid=mvbypuka8u96395576](https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2024_draft.pdf?ysclid=mvbypuka8u96395576) [Дата обращения: 23.04.26].
2. Sheng G., Chen P., Wei Y. et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest*. 2020; 157 (5): 1175–1187. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.032.
3. Victoria N.C., Zhou X., Moore B.B. The role of HHV-6 in idiopathic pulmonary fibrosis remains to be determined. *Chest*. 2020; 157 (6): 1681–1682. DOI: 10.1016/j.chest.2020.01.018.
4. Chioma O.S., Drake W.P. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017; 90 (2): 219–227. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5482299/>
5. Bédard Méthot D., Leblanc É., Lacasse Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2019; 155 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.038.
6. Мустафин П.Н. Молекулярно-генетические особенности патогенеза идиопатического легочного фиброза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022; 26 (3): 267–274. DOI: 10.18699/VJGB-22-37.
7. Leavy O.C., Ma S.F., Molyneaux P.L. et al. Proportion of idiopathic pulmonary fibrosis risk explained by known common genetic loci in European populations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 203 (6): 775–778. DOI: 10.1164/rccm.202008-3211LE.
8. Alonso-Gonzalez A., Tosco-Herrera E., Molina-Molina M., Flores C. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1152211. DOI: 10.3389/fmed.2023.1152211.
9. 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.
10. Ruwanpura S.M., Thomas B.J., Bardin P.G. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease.

- Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020; 62 (4): 413–422. DOI: 10.1165/rccb.2019-0328TR.
- Strykowski R., Adegunsoye A. Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 209–228. DOI: 10.1016/j.iaac.2023.01.010.
  - Kim H.J., Snyder L.D., Adegunsoye A. et al. Hospitalizations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 257. DOI: 10.1186/s12931-021-01851-4.
  - Walters T.M., Leong M.C.H., Montesi S.B. et al. Comorbidities in the idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis trial population: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (175): 240238. DOI: 10.1183/16000617.0238-2024.
  - Guenther A., Tello S., Schoppe M.C. et al. Pulmonary hypertension drives prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the European IPF registry. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (20): 7352. DOI: 10.3390/jcm14207352.
  - Leuschner G., Klotsche J., Kreuter M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in elderly patients: analysis of the INSIGHTS-IPF observational study. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 601279. DOI: 10.3389/fmed.2020.601279.
  - Тетенева А.В., Калюжин В.В., Чернявская Г.М. и др. Клинический случай идиопатического легочного фиброза на фоне коморбидной патологии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (3): 225–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-225-231.

Поступила: 21.03.26  
Принята к печати: 18.05.26

## References

- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Idiopathic pulmonary fibrosis]. 2023. Available at: [https://pulmo.ru/upload/kr/ILF\\_2024\\_draft.pdf?ysclid=mobvypuka8u96395576](https://pulmo.ru/upload/kr/ILF_2024_draft.pdf?ysclid=mobvypuka8u96395576) [Accessed: March 23, 2026] (in Russian).
- Sheng G., Chen P., Wei Y. et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest.* 2020; 157 (5): 1175–1187. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.032.
- Victoria N.C., Zhou X., Moore B.B. The role of HHV-6 in idiopathic pulmonary fibrosis remains to be determined. *Chest.* 2020; 157 (6): 1681–1682. DOI: 10.1016/j.chest.2020.01.018.
- Chioma O.S., Drake W.P. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017; 90 (2): 219–227. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5482299/>
- Bédard Méthot D., Leblanc É., Lacasse Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.038.
- Mustafin R.N. [Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii.* 2022; 26 (3): 267–274. DOI: 10.18699/VJGB-22-37 (in Russian).
- Leavy O.C., Ma S.F., Molyneaux P.L. et al. Proportion of idiopathic pulmonary fibrosis risk explained by known common genetic loci in European populations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 203 (6): 775–778. DOI: 10.1164/rccm.202008-3211LE.
- Alonso-Gonzalez A., Tosco-Herrera E., Molina-Molina M., Flores C. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1152211. DOI: 10.3389/fmed.2023.1152211.
- 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.
- Ruwanpura S.M., Thomas B.J., Bardin P.G. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020; 62 (4): 413–422. DOI: 10.1165/rccb.2019-0328TR.
- Strykowski R., Adegunsoye A. Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 209–228. DOI: 10.1016/j.iaac.2023.01.010.
- Kim H.J., Snyder L.D., Adegunsoye A. et al. Hospitalizations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 257. DOI: 10.1186/s12931-021-01851-4.
- Walters T.M., Leong M.C.H., Montesi S.B. et al. Comorbidities in the idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis trial population: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (175): 240238. DOI: 10.1183/16000617.0238-2024.
- Guenther A., Tello S., Schoppe M.C. et al. Pulmonary hypertension drives prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the European IPF registry. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (20): 7352. DOI: 10.3390/jcm14207352.
- Leuschner G., Klotsche J., Kreuter M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in elderly patients: analysis of the INSIGHTS-IPF observational study. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 601279. DOI: 10.3389/fmed.2020.601279.
- Teteneva A.V., Kalyuzhin V.V., Chernyavskaya G.M. et al. [A clinical case of idiopathic pulmonary fibrosis against the background of comorbid pathology. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2021; 20 (3): 225–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-225-231 (in Russian).

Received: March 21, 2026  
Accepted for publication: May 18, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Резник Елена Владимировна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог 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: reznik\_ev@rsmu.ru (SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

**Elena V. Reznik**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Propaeutics of Internal Medicine No.2, Institute of Clinical 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; General Practitioner, Cardiologist, Functional Diagnostics Physician, Ultrasound Diagnostics Physician, Clinical Pharmacologist, Healthcare Organizer, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva of the Moscow City Department of Healthcare”; tel.: (499) 936-99-50; e-mail: reznik\_ev@rsmu.ru (SPIN-code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

**Алиева Луиза Хамидовна** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохובה» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (977) 437-42-98, e-mail: luizaaalieva94@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0647-2761>)

**Luiza Kh. Alieva**, Assistant Professor, Department of Propaeutics of Internal Medicine No.2, Institute of Clinical 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, Intensive Care Unit, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov of the Moscow City Department of Healthcare”; tel.: (977) 437-42-98, e-mail: luizaaalieva94@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0647-2761>)

**Яровой Максим Дмитриевич** — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины 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 (SPIN-код: 9081-8044; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

**Maksim D. Jarovoi**, Senior Laboratory Assistant, Department of Propaeutics of Internal Diseases No.2, Institute of Clinical 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 (SPIN-code: 9081-8044; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

**Попова Анастасия Сергеевна** — врач-пульмонолог, соискатель кафедры пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 000-56-10; e-mail: nastyaropova261090@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4310-8467>)

**Anastasia S. Popova**, Pulmonologist, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Institute of Continuous Education and Professional Development, 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) 000-56-10;

e-mail: nastyaropova261090@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4310-8467>)

**Васильев Юрий Александрович** — д. м. н., врач-рентгенолог, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике; тел.: (919) 253-81-41; e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru (SPIN-код: 4458-5608; Scopus Author ID: 57216631624; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>)

**Yuri A. Vasiliev**, Doctor of Medicine, Radiologist, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow City Department of Healthcare”; Chief Freelance Specialist in Radiation and Instrumental Diagnostics; tel.: (919) 253-81-41; e-mail: npcmr@zdrav.mos.ru (SPIN-code: 4458-5608; Scopus Author ID: 57216631624; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5283-5961>)

#### Участие авторов

**Резник Е.В.** — редактирование текста

**Алиева Л.Х.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Яровой М.Д.** — анализ клинического случая, написание статьи, перевод на английский язык

**Попова А.С.** — сбор и обработка материалов, редактирование текста

**Васильев Ю.А.** — 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.** — text editing

**Alieva L.H.** — collecting and processing of the material, writing the text

**Iarvoi M.D.** — analysis of the clinical case, writing the article, translation into English

**Popova A.S.** — collection and processing of the materials, text editing

**Vasilev Y.A.** — text editing

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

# Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет

Л.В.Поваляева<sup>1,2</sup>, Е.А.Бородулина<sup>1</sup> ✉, Б.Е.Бородулин<sup>1</sup>, А.Т.Колесникова<sup>1,2</sup>, М.А.Вахляев<sup>1</sup>,  
Н.В.Краснов<sup>1,2</sup>, Е.С.Росликова<sup>1,2</sup>, Н.В.Скопцова<sup>2</sup>, А.Ю.Улитина<sup>1</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 Самарской области «Самарская городская больница № 4»: 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, 125

## Резюме

В последнее десятилетие отмечается стремительный рост популярности электронных систем доставки никотина, которая, в свою очередь, обусловила увеличение числа случаев поражения легких и нового заболевания, получившего наименование «повреждение легких, связанное с использованием электронных сигарет (ЭС) или вейпинга» (*E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury – EVALI*). Целью работы являлась демонстрация первого в практике лечебного учреждения случая повреждения легких, ассоциированного с использованием ЭС. **Результаты.** Пациент молодого возраста госпитализирован в экстренном порядке с выраженными жалобами респираторного характера, первоначальные рентгенографические изменения отсутствовали. В течение 1 года у пациента отмечено прогрессирование дыхательной недостаточности, вследствие которой сформировался распространенный пневмофиброз, что и явилось причиной летального исхода. **Заключение.** На основании выявленного сочетания эмфиземы, пневмофиброза и гистологически подтвержденного альвеолита, наличия в анамнезе курения ЭС верифицирован диагноз острое токсическое поражение легких (EVALI-синдром) с гистологическим паттерном диффузного альвеолярного повреждения, исход в пневмофиброз.

**Ключевые слова:** электронные сигареты, никотин, EVALI, повреждение легких, пневмония, дыхательная недостаточность.

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

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От родственников пациента получено разрешение на публикацию описания случая, результатов обследования и лечения.

© Поваляева Л.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Поваляева Л.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Колесникова А.Т., Вахляев М.А., Краснов Н.В., Росликова Е.С., Скопцова Н.В., Улитина А.Ю. Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 513–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-513-521

## E-cigarette or vaping use-associated lung injury

Lyudmila V. Povalyaeva<sup>1,2</sup>, Elena A. Borodulina<sup>1</sup> ✉, Boris E. Borodulin<sup>1</sup>, Anastasia T. Kolesnikova<sup>1,2</sup>,  
Matvey A. Vakhlyayev<sup>1</sup>, Nikita V. Krasnov<sup>2</sup>, Elizaveta S. Roslikova<sup>1,2</sup>, Natal'ya V. Skoptsova<sup>2</sup>, Alina Yu. Ulitina<sup>1</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 of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”: ul. Michurina 125, Samara, 443056, Russia

## Abstract

Over the past decade, the rapid growth in popularity of electronic nicotine delivery systems has led to an increase in lung injury cases and a new condition known as e-cigarette or vaping use-associated lung injury (EVALI). **The aim** of this study was to present the first case of e-cigarette-associated lung injury reported in a hospital setting. **Results.** A young patient was admitted to the hospital on an emergency basis with severe respiratory complaints. Initial radiographic findings were normal. Over the course of one year, the patient developed progressive respiratory failure, leading to widespread pneumofibrosis, which ultimately resulted in death. **Conclusion.** Based on the identified combination of emphysema, pulmonary fibrosis, and histologically confirmed alveolitis, along with a history of e-cigarette smoking, a diagnosis of toxic acute lung injury (EVALI syndrome) with a histological pattern of diffuse alveolar damage, resulting in pulmonary fibrosis, was verified.

**Key words:** e-cigarettes, nicotine, EVALI, lung injury, pneumonia, respiratory failure.

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

**Funding.** The authors declare no funding.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Permission was obtained from the patient's relatives to publish the case description, examination results, and treatment.

© Povalyaeva L.V. et al., 2026

For citation: Povalyaeva L.V., Borodulina E.A., Borodulin B.E., Kolesnikova A.T., Vakhlyayev M.A., Krasnov N.V., Roslikova E.S., Skoptsova N.V., Ulitina A.Y. E-cigarette or vaping use-associated lung injury. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 513–521 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-513-521

В последнее десятилетие в силу стремительного роста популярности электронных систем доставки никотина, особенно среди молодежи, сформировалась новая, серьезная медико-социальная проблема [1]. Пандемия вейпинга, позиционируемая как «безопасная альтернатива» традиционному табакокурению, обернулась новой угрозой респираторному здоровью [2]. Ярким подтверждением этому стала регистрация в 2019–2020 гг. нового патологического состояния, получившего наименование «повреждение легких, связанное с использованием электронных сигарет (ЭС) или вейпинга» (*E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury – EVALI*) [3]. К началу 2020 г. в США зарегистрировано > 2 800 случаев госпитализации с этим диагнозом, 68 из которых закончились летальным исходом, при этом убедительно доказана реальная опасность этой новой нозологии [4, 5]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), подавляющее большинство (82 %) госпитализированных пациентов с EVALI использовали жидкости, содержащие тетрагидроканнабиол (ТГК), однако примерно у 14 % пациентов заболевание было связано с курением исключительно никотинсодержащих продуктов, что подчеркивает потенциальную опасность всех видов вейпинга [6–8].

EVALI не имеет патогномичных симптомов или специфических маркеров, а его клиническая и лучевая картина может имитировать широкий спектр различных патологий легких [8, 9]. У пациентов чаще всего наблюдается респираторная симптоматика (кашель, боль в груди, нарастающая одышка) в сочетании с такими проявлениями, как лихорадка, слабость, желудочно-кишечные расстройства, что создает обширный дифференциально-диагностический ряд [10, 11].

Особую сложность представляет тот факт, что состав жидкостей для вейпинга крайне неоднороден, а патогенез повреждения легких может быть связан с токсическим воздействием масляных компонентов аэрозоля и целого ряда веществ, входящих в состав ЭС, – ацетат витамина Е, ТГК, никотин, ароматизаторы, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений. В настоящее время в Российской Федерации описаны единичные случаи EVALI [12, 13].

В рамках данной работы представлено описание клинического наблюдения за пациентом с повреждением легких, ассоциированным с курением ЭС.

### Клиническое наблюдение

Пациент К. 2001 года рождения (24 года) доставлен в экстренном порядке в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» с жалобами на одышку в покое, чувство нехватки воздуха, выраженную общую слабость, малопродуктивный кашель, боли в области грудного отдела позвоночника без иррадиации, усиливающиеся при кашле и глубоком вдохе.

Пациент в течение года чувствовал при физической нагрузке одышку, периодически кашель с мокротой белого цвета, за медицинской помощью не обращался, лечение

не получал, состояние постепенно ухудшалось: нарастала слабость, одышка была не только при физической нагрузке, но и в покое, кашель стал сильным и малопродуктивным.

*Из анамнеза.* С 19 лет до настоящего времени работает кальянщиком (стаж 5 лет), ведет малоактивный образ жизни, страдает избыточной массой тела. Курить начал с 15 лет, в течение 7 лет курил обычные сигареты по 0,5 пачки в день, 3 года назад начал курить ЭС и периодически кальян. Употребление алкоголя и наркотических веществ отрицает.

*При поступлении:* общее состояние тяжелое, кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые, тяжесть одышки по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale – mMRC*) – 4 балла.

Антропометрические данные: рост – 187 см, масса тела – 120 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 34,3 кг / м<sup>2</sup> (ожирение I степени по классификации Всемирной организации здравоохранения). Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 25–26 в минуту. Сатурация крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) – 86 %, на ингаляции увлажненным кислородом – 95 %. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 в минуту. Артериальное давление снижено – 80 / 60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Мочеиспускание не нарушено. Отмечается пастозность в области голеней.

На обзорной рентгенографии органов грудной клетки при поступлении отмечено усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента; утолщение стенок бронхов; признаки нарушения бронхиальной проходимости в виде повышения прозрачности легочной ткани. Данные признаки расценены как косвенное рентгенологическое подтверждение поражения мелких дыхательных путей, что коррелировало с клинической картиной бронхообструктивного синдрома (рис. 1).

С учетом тяжести состояния пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, назначена постоянная подача кислорода через кислородную маску (объем подачи – 15–20 л в минуту). С учетом нарастающей



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении: усиление легочного рисунка, признаки двустороннего бронхоолитиса

Figure 1. Chest X-ray on admission: increased lung pattern, signs of bilateral bronchiolitis

дыхательной недостаточности (ДН), наличия декомпенсированного респираторного ацидоза (рН – 7,17; парциальное давление углекислого газа – 67 мм рт. ст.), гемодинамической нестабильности и высокого риска истощения дыхательной мускулатуры, пациент переведен на инвазивную вентиляцию легких в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation – SIMV*) с поддержкой давлением (*Pressure Support – PS*).

Параметры:

- инспираторное давление ( $P_{\text{insp}}$ ) – 12 см вод. ст.;
- фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси ( $FiO_2$ ) – 70 % (обусловлена тяжестью гипоксемии и необходимостью поддержания адекватной оксигенации на фоне диффузного альвеолярного повреждения – ДАП);

- положительное давление конца выдоха (*Positive End-Expiratory Pressure – PEEP*) – 8 см вод. ст.;
- ЧДД – 18 в минуту;
- соотношение инспираторного и экспираторного интервалов (I : E) – 1 : 2.

На фоне респираторной поддержки достигнута целевая  $SpO_2$  – 98 %.

По результатам лабораторных исследований показаны выраженные воспалительные изменения в крови (табл. 1), в газовом составе – явления респираторного ацидоза (табл. 2).

Антитела и антиген р24 к вирусу иммунодефицита человека типов 1 и 2 не выявлены. При исследовании мазка из носоглотки методом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 и вирус гриппа не обнаружены.

При стабилизации на 2-е сутки состояния проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки

Таблица 1  
Показатели анализа крови при поступлении  
Table 1  
Blood tests on admission

Показатели	Значение	Референсные значения
Лейкоциты	$22,4 \times 10^9 / л$	$4-11 \times 10^9 / л$
Лимфоциты, %	8,9	19–37
Нейтрофилы, %	83,9	40–75
Моноциты, %	6,7	3–11
Лимфоциты, абс.	1,99	$1,0-4,8 \times 10^9 / л$
Моноциты, абс.	1,49	$0,04-0,7 \times 10^9 / л$
Нейтрофилы, абс.	18,83	$1,5-7,5 \times 10^9 / л$
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч	40	≤ 15
Прокальцитонин, нг / мл	0,23	< 0,05–0,07
С-реактивный белок, мг / л	40,39	≤ 5
Лактатдегидрогеназа, ед. / л	354	125–220
D-димер, нг / мл	1 772,56	< 500
Общий белок, г / л	74	65–85
АЛТ, ед. / л	26	< 41
АСТ, ед. / л	31	< 41
Креатинин, мкмоль / л	85	62–115
Мочевина, мкмоль / л	5,0	2,5–8,3
Билирубин, мкмоль / л	7,9	3,4–20,5
Глюкоза, мкмоль / л	5,4	3,3–5,5

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Таблица 2  
Газовый состав артериальной крови при госпитализации  
Table 2  
Arterial blood gas composition during hospitalization

Показатель	Значение	Референсные значения
рН	7,17	7,35–7,45
$PCO_2$ , мм рт. ст.	67	35–45
$PO_2$ , мм рт. ст.	69	80–100
Натрий, ммоль / л	154	136–145
Калий, ммоль / л	4,5	3,5–5,1

Примечание:  $PCO_2$  – парциальное давление углекислого газа;  $PO_2$  – парциальное давление кислорода.

с внутривенным болюсным контрастированием с йодконтрастом. Визуализируются обширные двусторонние, нечетко очерченные очаги по типу «матового стекла», выявлены субсегментарные ателектазы в средней доле правого легкого (рис. 2).

С целью верификации диагноза, исключения инфекционного процесса и оценки цитологического состава бронхоальвеолярной лаваж, а также для санации трахеобронхиального дерева на фоне продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) выполнена фибробронхоскопия, по данным которой выявлены признаки диффузного эндобронхита 2-й степени с выраженным отеком слизистой трахеобронхиального дерева.

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не выявлено.

По данным эхокардиографии выявлена дилатация правого желудочка (ПЖ), повышение легочного сосудистого сопротивления, повышение систолического давления в легочной артерии, признаки перегрузки ПЖ давлением. Нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ). Систолическая функция ЛЖ – 58 %. Диастолическая дисфункция не выяв-

лена. Нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлены. Систолическое давление в легочной артерии – 52 мм. рт. ст.

По данным электрокардиографии регистрируется синусовый ритм, тахисистолия, ЧСС – 94 в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, увеличение амплитуды и заострение зубца *P* во II, III и *aVF*-отведениях, что свидетельствует о гипертрофии правого предсердия.

**Микроскопия мокроты:** консистенция вязкая, цвет сероватый, лейкоциты – 10–20 в поле зрения, эпителий плоский – единичные клетки; кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

Консультирован в стационаре ревматологом, по данным обследования данных за аутоиммунную патологию не выявлено.

Учитывая интерстициальные поражения по данным КТ, пациенту назначены системные глюкокортикостероиды (сГКС): пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона из расчета 1 мг / кг в сутки с постепенным снижением дозы; бронходилатационная терапия (ипратропия бромид + фе-

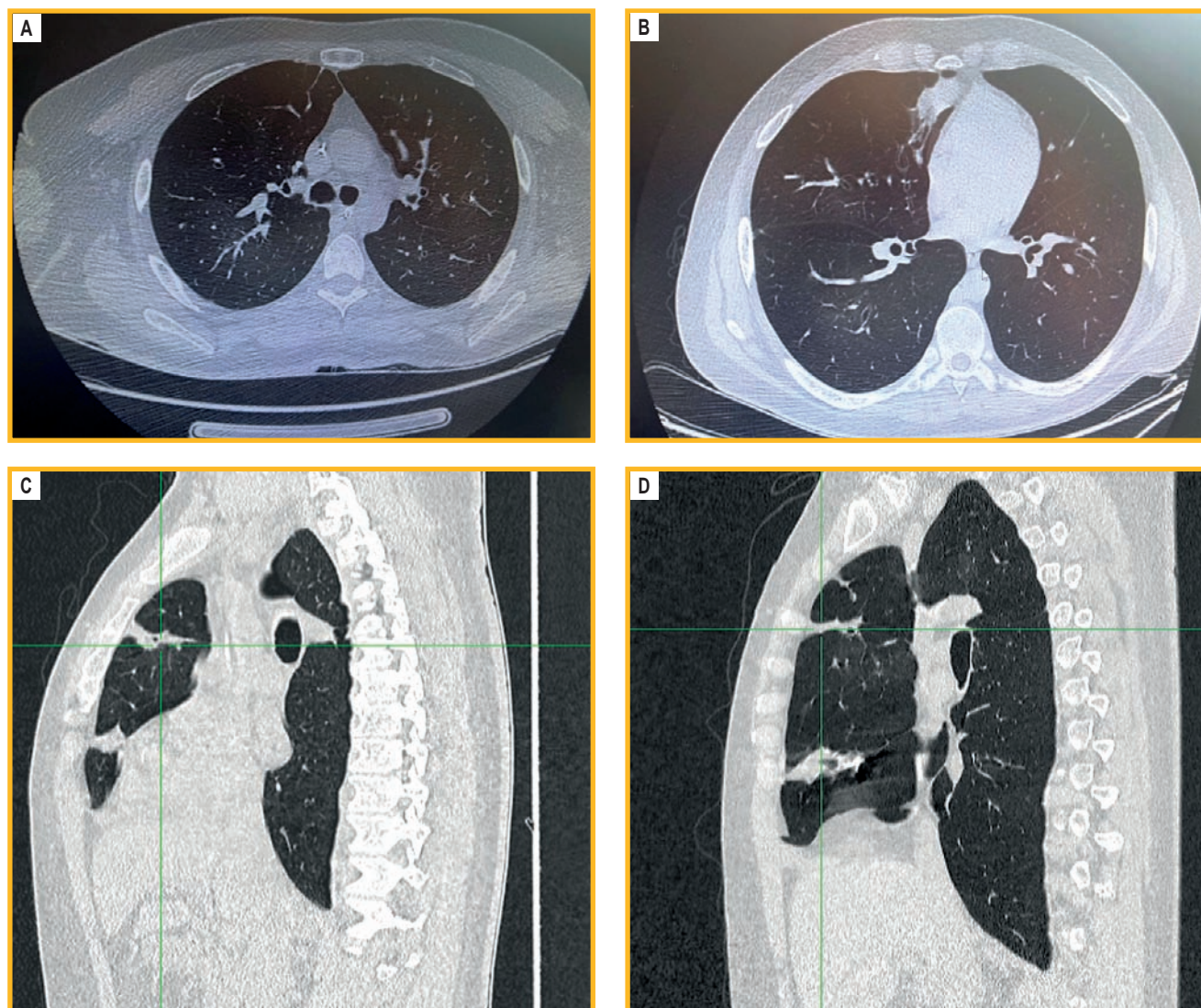


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких (при поступлении): двусторонние участки альвеолярно-интерстициальных изменений в обоих легких: А – аксиальные срезы на уровне верхних отделов легких; В – аксиальные срезы на уровне средних отделов легких; С, D – сагиттальная проекция

Figure 2. Chest computed tomography (on admission): bilateral areas of alveolar-interstitial changes in both lungs. A – axial sections at the level of the upper lungs; B – axial sections at the level of the middle lungs; C, D – sagittal view

нотерол 0,25 мг + 0,5 мг / мл через ингалятор-спейсер, прикрепленный к интубационной трубке, каждые 6 ч), начата эмпирическая антибактериальная терапия: цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки + азитромицин 500 мг 1 раз в сутки для покрытия типичных (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и атипичных (*Mycoplasma pneumoniae*) возбудителей.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика, характеризуемая нормализацией показателей газового состава крови и восстановлением функции дыхательной мускулатуры. На 7-е сутки терапии респираторная поддержка поэтапно прекращена: пациент экстубирован и переведен на неинвазивную подачу увлажненного кислорода с использованием носовых канюль (аппарат Боброва) для поддержания адекватной оксигенации. К 20-м суткам госпитализации достигнута стабилизация газообмена, купирован синдром системного воспаления, пациент переведен в общую палату с продолжением респираторной поддержки в виде постоянной низкотоковой оксигенотерапии с использованием увлажняющей системы.

По результатам обследования функции внешнего дыхания с бронходилатационным тестом выявлены выраженные нарушения проходимости дыхательных путей; смешанные нарушения функции дыхания:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 34,6–35,2 %;
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 32 %;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 13,7–14,6 %;
- ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 41,2–44 %.

Проба с сальбутамолом 400 мкг – отрицательная.

Для верификации диагноза на 24-е сутки от момента госпитализации пациент переведен в отделение торакальной хирургии федерального центра, где с диагностической целью выполнена видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) биопсия легкого. Доступ осуществлен в правую

плевральную полость, интраоперационно выполнена краевая резекция наиболее измененного участка легочной ткани в пределах S2 сегмента правого легкого с использованием эндоскопического сшивающего аппарата, что обеспечило адекватный объем материала для патоморфологического исследования.

*Результаты гистологического и бактериологического исследования:*

- легочная ткань с участками иррегулярной эмфиземы (межальвеолярные перегородки истончены, склерозированы, а замыкательные пластинки – буллезны) и пневмофиброза;
- стенки сосудов утолщены и склерозированы;
- стенки бронхов с перибронхиальным склерозом и отложением угольного пигмента, в просвете слизи, макрофаги;
- на отдельных участках в просвете альвеол – мелкоочаговые кровоизлияния, лимфоциты, плазмоциты.

Плевра с очаговым фиброзом, выстлана однослойным плоским эпителием. *Заключение:* ткань легкого с иррегулярной эмфиземой в сочетании с пневмофиброзом (рис. 3).

По результатам обследования сформулирован *клинический диагноз:* острое токсическое поражение легких (EVALI-синдром) с гистологическим паттерном ДАП, исход в пневмофиброз. ВАТС справа, резекция S2. Острая ДН. ИВЛ, экстубация. Хроническая ДН гипоксемическая III степени.

После купирования острой фазы заболевания и достижения относительной стабилизации состояния пациент выписан под наблюдение участкового терапевта и пульмонолога. Учитывая сохраняющуюся ДН (одышка при минимальной физической нагрузке), на амбулаторном этапе рекомендована длительная кислородотерапия через кислородный концентратор (поток – 5 л в минуту). Показанием к оксигенотерапии являлась хроническая гипоксемия (SpO<sub>2</sub> < 90 % в покое или при нагрузке на фоне ДН II–III степени), что соответствует критериям Всемирной организации здраво-

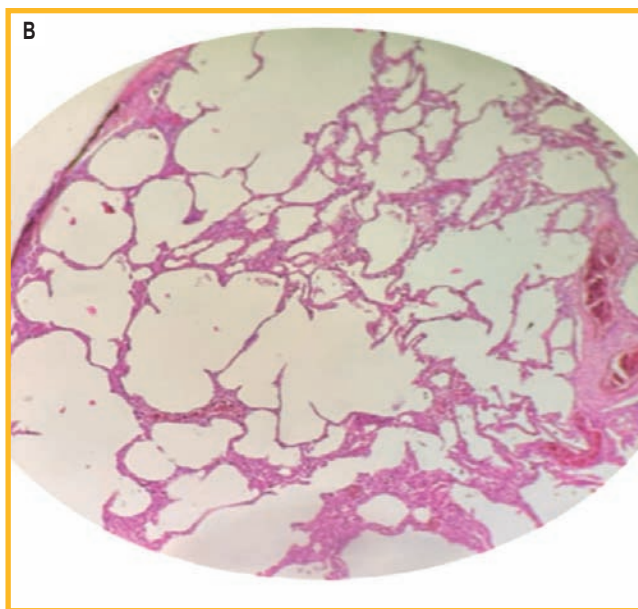
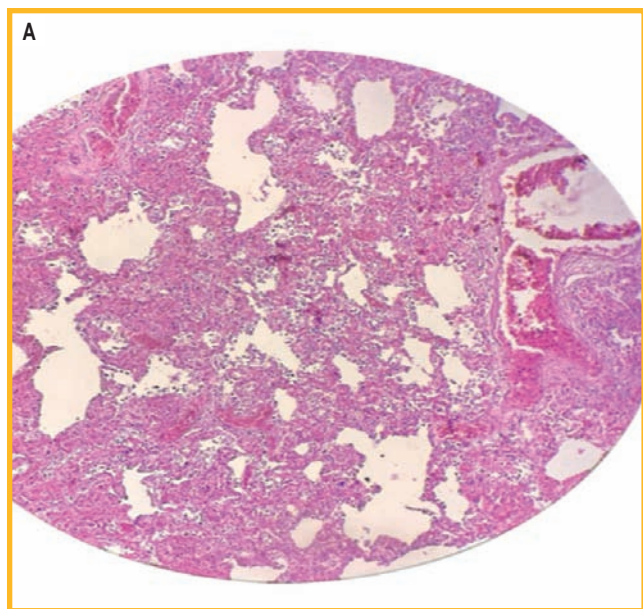


Рис. 3. А – микропрепарат легочной ткани с окраской гематоксилин-эозином. Увеличение  $\times 200$  (объектив –  $\times 20$ , окуляр –  $\times 10$ ). Стенки сосудов утолщены и склерозированы, стенки бронхов с перибронхиальным склерозом и отложением угольного накопления; В – микропрепарат легочной ткани с окраской гематоксилин-эозином. Увеличение  $\times 100$  (объектив –  $\times 10$ , окуляр –  $\times 10$ ). Легочная ткань с участками иррегулярной эмфиземы и участками пневмофиброза, пигмента, в просвете – слизь, макрофаги

Figure 3. A, a microscopic preparation of lung tissue stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 200$  (objective –  $\times 20$ , eyepiece –  $\times 10$ ). The vessel walls are thickened and sclerotic, the bronchial walls feature peribronchovascular sclerosis and coal deposition; B, a microscopic preparation of lung tissue stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 100$  (objective –  $\times 10$ , eyepiece –  $\times 10$ ). Lung tissue with areas of irregular emphysema and areas of pneumofibrosis, pigment, mucus and macrophages in the lumen

охранения для назначения длительной кислородотерапии. Продолжена терапия сГКС: преднизолон в дозе 30 мг в сутки перорально с последующим медленным снижением под контролем клиничко-рентгенологической динамики для предотвращения рецидива альвеолита и прогрессирования фиброза. Бронходилатационная терапия (ипратропия бромид + фенотерол) сохранялась с целью поддержания проходимости дыхательных путей и уменьшения бронхообструктивного компонента.

Пациенту оформлена инвалидность I группы, трудовую деятельность прекратил. Несмотря на настоятельные рекомендации полностью отказаться от курения, пациент эпизодически (с малой частотой) продолжал использование ЭС, что могло способствовать дальнейшему повреждению легочной ткани.

Через 2 мес. после завершения стационарного лечения состояние вновь стало ухудшаться: одышка нарастала, SpO<sub>2</sub> снижалась до 85–87 % на фоне оксигенотерапии, что явилось показанием для экстренной госпитализации. При поступлении в пульмонологическое отделение диагностировано прогрессирование ДН. По данным КТ ОГК отмечено прогрессирование патологического процесса: дополнительно появились очаги консолидации в правом легком, в S2 сегменте – мелкие полости 10 × 7 мм. В нижней доле левого легкого отмечены небольшие очаги уплотнения по

типу «матового стекла». Стенки бронхов утолщены, в просвете некоторых определяется слизь. В нижних долях с двух сторон просвет бронхов расширен, 10 цилиндрических бронхоэктазов (2–3-й степени по данным КТ) (рис. 4). Отмечено несоответствие клинической и рентгенологической картины: по данным КТ не видно массивных и выраженных изменений паренхимы легкого, т. е. видимые изменения на КТ заметно отставали от выраженности ДН.

На фоне продолжающегося лечения у пациента отмечалось дальнейшее прогрессирование ДН, без признаков инфекционного процесса (уровень С-реактивного белка – 3,1 мг / л, прокальцитонина – 0,12 нг / мл). Изменения в легких расценены как признаки продолжающегося ремоделирования легочной паренхимы.

Повторная госпитализация продлилась 34 дня. При поступлении уровень SpO<sub>2</sub> на фоне оксигенотерапии через носовые канюли составлял 85–87 %, что соответствовало прогрессированию ДН. Несмотря на проводимую комплексную терапию, включавшую респираторную поддержку, сГКС и бронходилататоры, у пациента продолжалось неуклонное нарастание одышки, резистентной к проводимому лечению. Летальный исход наступил на 134-е сутки от момента первичной госпитализации. Непосредственной причиной смерти явилась прогрессирующая ДН, обусловленная тотальным фиброзированием легочной паренхимы.

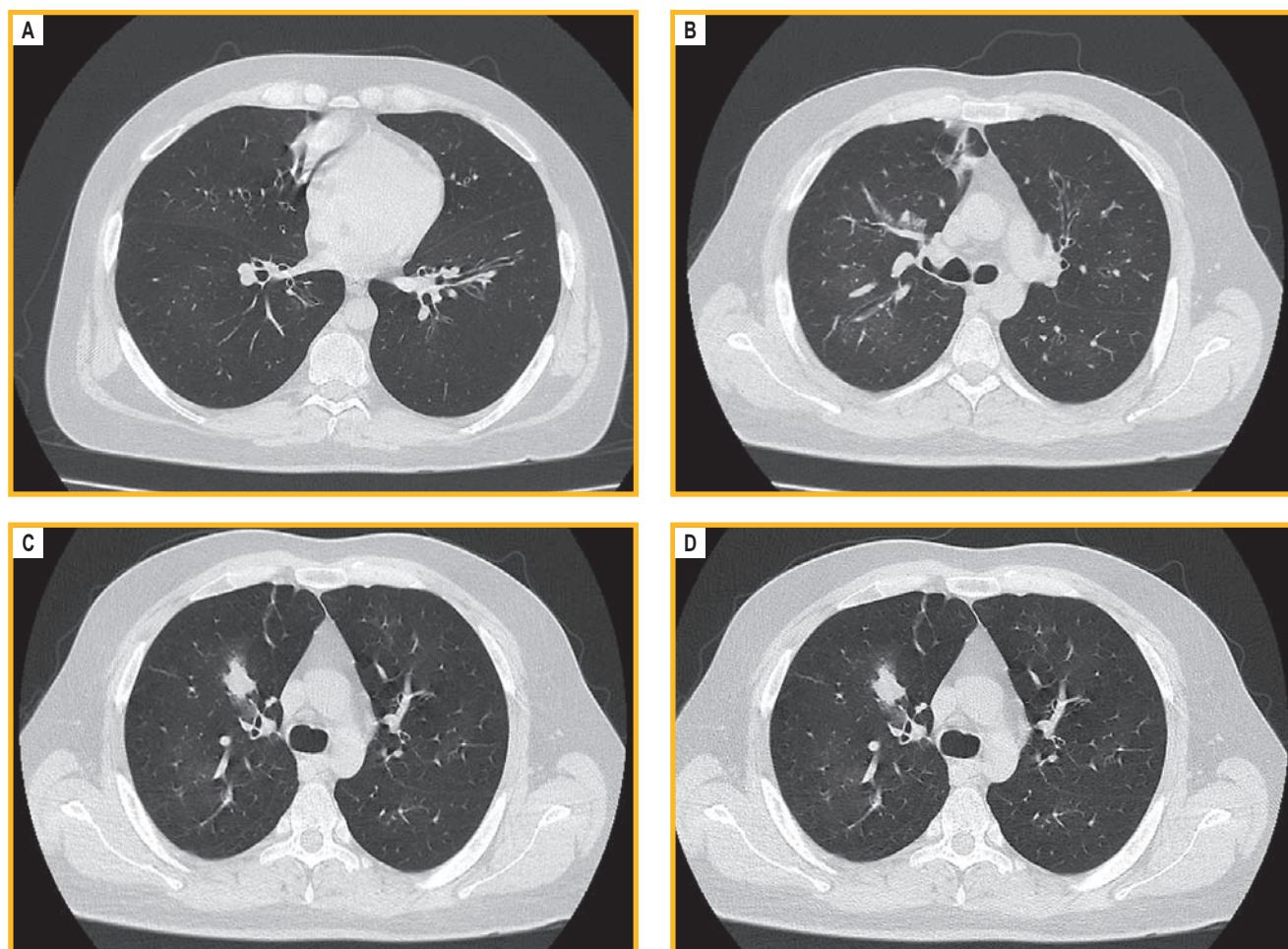


Рис. 4. Компьютерная томограмма легких (через 2 мес. после госпитализации): очаги консолидации в правом легком (B–D), в S2 сегменте – мелкие полости 10 × 7 мм (A, B), нижней доле левого легкого – небольшие очаги уплотнения по типу «матового стекла» (B–D). Стенки бронхов утолщены, в просвете некоторых определяется слизь. В нижних долях с двух сторон просвет бронхов расширен

Figure 4. Follow-up chest CT scan performed 2 months later, showing foci of consolidation in the right lung (B–D); small cavities (10 × 7 mm) in segment S2 (A, B), there are small areas of ground-glass opacity in the left lower lobe (B–D). Bronchial walls are thickened, with mucus visible in the lumen of some bronchi. Bronchial dilation is present in the lower lobes bilaterally

При патоморфологическом исследовании (аутопсии) клинический диагноз был подтвержден. Гистологическая картина соответствовала ДАП в фиброзной стадии, что характерно для завершающего этапа организации экссудативно-пролиферативного процесса при токсическом альвеолите. Микроскопически определялись участки распространенного коллагенового фиброза с облитерацией альвеолярных пространств, формированием тракционных бронхоэктазов и участков иррегулярной эмфиземы, а также признаки фиброзирующего альвеолита с исходом в «сотовое легкое». При обнаружении данных изменений подтвержден необратимый характер фиброзирующего процесса и его резистентность к проводимой противовоспалительной терапии.

Клинический диагноз при направлении на аутопсию:

- *основное заболевание*: острое ингаляционное токсическое поражение легких, ассоциированное с употреблением ЭС (EVALI-синдром). Морфологически: ДАП с исходом в распространенный пневмофиброз;
- *осложнения основного заболевания*: ДН III степени; легочное сердце (дилатация правых отделов, легочная гипертензия);
- *непосредственная причина смерти*: прогрессирующая ДН вследствие терминального фиброза легких.

## Обсуждение

В России на сегодняшний день описаны единичные случаи острого поражения легких, ассоциированного с потреблением ЭС, в практике представленного учреждения это первый случай.

Приведенное клиническое наблюдение примечательно тем, что у молодого человека в течение 1 года развивалось прогрессирующее ухудшение состояния без явной причины. Из факторов риска у пациента отмечены ожирение, малоподвижный образ жизни и курение. Молодой возраст пациента, относительно благополучный социальный статус, отсутствие отягощающих факторов в наследственности и провоцирующих инфекций создали значительные диагностические трудности при первичном обследовании. Особенность данного случая состояла в том, что при прогрессирующей ДН изменения диффузного характера по типу «матового стекла» в легочной ткани выявлены только по данным мультиспиральной КТ.

Диагноз EVALI верифицирован гистологически, на основании выявленного сочетания эмфиземы, пневмофиброза и альвеолита, которые являются морфологическими коррелятами токсико-аллергического повреждения, вызванного ингаляцией химических веществ.

В литературе описаны единичные случаи, по данным которых картина иррегулярной эмфиземы в сочетании с пневмофиброзом и признаками токсического воздействия (перибронхиальный склероз с отложением угольного пигмента) соответствовала гистологическим изменениям, ассоциированным с курением ЭС [8]. Как правило, развитие интерстициального фиброза, связанного с курением, наиболее вероятно у лиц с длительным стажем курения (> 20 пачко-лет). При КТ-исследовании признаки поражения у пациентов длительное время могут не выявляться [12], что

показывает низкую чувствительность рентгенографии при данном повреждении легких [6].

## Заключение

Данное наблюдение является клинической иллюстрацией того, как в эпоху пандемии вейпинга использование любых ингаляционных устройств — как никотинсодержащих, так и потенциально содержащих ТГК — может индуцировать тяжелое фиброзирующее поражение легких. Важно отметить, что, хотя в Российской Федерации проблема ТГК-ассоциированного EVALI менее актуальна в силу законодательных ограничений, по данным представленного клинического наблюдения продемонстрировано, что «классические» никотиновые вейпы также представляют серьезную угрозу и способны вызывать необратимые изменения даже при стаже курения 7 лет. В связи с этим диагноз EVALI должен рассматриваться в качестве приоритетной диагностической гипотезы у всех пациентов с быстро прогрессирующей ДН и интерстициальными изменениями в легких, независимо от возраста и декларируемого стажа курения, особенно при наличии указаний на использование электронных систем доставки никотина.

## Литература

1. Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; (84): 93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99.
2. Горянская И.Я., Солдатова О.В., Алмасуд Р.И. и др. EVALI — болезнь вейперов: что известно на сегодняшний день? *Лечебное дело*. 2023; (3): 127–131. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12993.
3. Chekochikhina N., Meister R., Trivedi K. E-cigarette or vaping product associated lung injury (EVALI) presenting as cardiac arrest. *Cureus*. 2022; (2): 34–39. DOI: 10.1007/s13181-020-00765-9.
4. Marrocco A., Singh D., Christiani D.C. et al. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit. Rev. Toxicol.* 2022; 52 (3): 188–220. DOI: 10.1080/10408444.2022.2082918.
5. Воронин А.С. EVALI или вторая проблема человечества? *Актуальные исследования*. 2024; 198 (16-2): 48–50. Доступно на: <https://apni.ru/article/9049-evali-ili-vtoraya-problema-chelovechestva>
6. Асатрян А.О., Синельник Е.А., Недашковская Н.Г. и др. Синдром EVALI у пациента с гиперсенситивным пневмонитом. *Российский аллергологический журнал*. 2024; 21 (3): 426–435. DOI: 10.36691/RJA16954.
7. Баймаканова Г.Е., Тараканова И.Ю., Самсонова М.В. и др. Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет (EVALI). *Медицинский совет*. 2024; (20): 30–39. DOI: 10.21518/ms2024-433.
8. Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022; (84): 93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99.
9. Абдрашитова С.Р., Аюева С.С., Ендиярова К.В. и др. Клинический случай повреждения легких, ассоциированного с курением электронных сигарет и вейпов (EVALI), с развитием двустороннего пневмоторакса и подкожной эмфиземы грудной клетки и шеи. *Medicus*. 2025; 73 (7): 38–43. DOI: 10.70546/2409-563X-2025-7(73)-38-43.
10. Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Абрамова А.А. и др. Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких. *Терапевтический архив*. 2023; 95 (7): 591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293.

1. Озерская И.В., Малахов А.Б., Седова А.Ю. и др. Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (1): 53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561.
12. Гостева О.М., Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю. и др. Трудности диагностики повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и электронными сигаретами, у подростка с микоплазменной пневмонией. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2024; 103 (2): 124–128. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128.
13. Самсонова М.В., Баймаканова Г.Е., Тараканова И.Ю. и др. Интерстициальный фиброз, связанный с курением: рентгеноморфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 667–675. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-667-675.
6. Asatryan A.O., Sinelnik E.A., Nedashkovskaya N.G. et al. [EVALI syndrome in a patient with hypersensitivity pneumonitis]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2024; 21 (3): 426–435. DOI: 10.36691/RJA16954 (in Russian).
7. Baimakanova GE, Tarakanova IY, Samsonova MV, et. all. [Lung damage associated with e-cigarette smoking (EVALI)]. *Meditsinskiy sovet*. 2024; (20): 30–39. DOI: 10.21518/ms2024-433 (in Russian).
8. Mikhailovskiy A.I., Voytekhovskiy V.V., Luchnikova T.A. [Influence of liquids for electronic cigarettes on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with EVALI]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2022; (84): 93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99 (in Russian).
9. Abdrashitova S.R., Ayueva S.S., Endiyarova K.V. et al. [Electronic cigarette or vaping-associated lung injury (evali) with the development of bilateral pneumothorax, subcutaneous emphysema of the chest and neck clinical case]. *Medicus*. 2025; 73 (7): 38–43. DOI: 10.70546/2409-563X-2025-7(73)-38-43 (in Russian).
10. Podzolkov V.I., Vetluzhskaya M.V., Abramova A.A. et al. [Vaping and vaping-associated lung injury: a review]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023; 95 (7): 591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293 (in Russian).
11. Ozerskaya I.V., Malakhov A.B., Sedova A.Yu. et al. [Vaping use associated lung injury in a teenager]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2024; 96 (1): 53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561 (in Russian).
12. Gosteva O.M., Karpenko M.A., Ovsyannikov D.Yu. et al. [Diagnostic peculiarities of a lung injury associated with vaping and e-cigarettes in an adolescent with mycoplasma pneumoniae]. *Pediatriya. Zhurnal imeny G.N. Speranskogo*. 2024; 103 (2): 124–128. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-2-124-128 (in Russian).
13. Samsonova M.V., Baimakanova G.E., Tarakanova I.Yu. et al. [Smoking-related interstitial fibrosis: radiographic morphological comparisons]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 667–675. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-667-675 (in Russian).

Поступила: 20.01.26  
Принята к печати: 29.04.26

## References

1. Mikhailovsky A.I., Voytekhovskiy V.V., Luchnikova T.A. [Influence of liquids for electronic cigarettes on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with EVALI]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2022; (84): 93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99 (in Russian).
  2. Goryanskaya I.Ya., Soldatova O.V., Almasud R.I. et al. [EVALI – vaping disease : what is known today?]. *Lechebnoe delo*. 2023; (3): 127–131. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12993 (in Russian).
  3. Chekochikhina N., Meister R., Trivedi K. E-cigarette or vaping product associated lung injury (EVALI) presenting as cardiac arrest. *Cureus*. 2022; (2): 34–39. DOI: 10.1007/s13181-020-00765-9.
  4. Marrocco A., Singh D., Christiani D.C. et al. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit. Rev. Toxicol.* 2022; 52 (3): 188–220. DOI: 10.1080/10408444.2022.2082918.
  5. Voronin A.S. [EVALI or the second problem of humanity?]. *Aktual'nye issledovaniya*. 2024; 198 (16, Pt 2): 48–50. Available at: <https://apni.ru/article/9049-evali-ili-vtoraya-problema-chelovechestva> (in Russian).
- Received: January 20, 2026  
Accepted for publication: April 29, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Поваляева Людмила Викторовна** – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-53; e-mail: povalyaeva18@rambler.ru (SPIN-код: 6308-6998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

**Lyudmila V. Povalyaeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor 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; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”; tel.: (846) 312-55-53; e-mail: povalyaeva18@rambler.ru (SPIN-code: 6308-6998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

**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 (Author ID: 651365; SPIN-код: 99770-5890; 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 (846) 374-10-04 (ext. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (Author ID: 651365; SPIN-code: 99770-5890; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Бородулин Борис Евгеньевич** – д. м. н., профессор кафедры 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 (SPIN-код: 5914-5645; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6676-8587>)

**Boris E. Borodulin**, Doctor of Medicine, Professor, 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 (ext. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (SPIN-code: 5914-5645; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6676-8587>)

**Колесникова Анастасия Тимуровна** – к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-57; e-mail: doc.inkova@gmail.com (SPIN-код: 2706-7833; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Anastasia T. Kolesnikova**, Candidate of Medicine, Assistant Professor 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; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”; tel.: (846) 312-55-57; e-mail: doc.inkova@gmail.com (SPIN-code: 2706-7833; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

**Вахляев Матвей Александрович** – студент V курса Института клинической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 945-63-45; e-mail: matikvaklyayev@mail.ru (SPIN-код: 4027-0142; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8927-2542>)

**Matvey A. Vakhlyayev** – 5<sup>th</sup>-year student of the 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.: (987) 945-63-45; e-mail: matikvaklyayev@mail.ru (SPIN-code: 4027-0142; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8927-2542>)

**Краснов Никита Вячеславович** – ассистент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-57; e-mail: n.vja.krasnov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-2683>)

**Nikita V. Krasnov**, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”; tel.: (846) 312-55-57; e-mail: n.vja.krasnov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-2683>)

**Росликowa Елизавета Сергеевна** — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-57; e-mail: roslikova.liza@yandex.ru (SPIN-код: 4091-4481; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5955-0774>)

**Elizaveta S. Roslikova**, Postgraduate Student, 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; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”; tel.: (846) 312-

55-57; e-mail: roslikova.liza@yandex.ru (SPIN-code: 4091-4481; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5955-0774>)

**Скопцова Наталья Викторовна** — врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-57; e-mail: natali.skoptsowa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4562-8771>)

**Natal'ya V. Skoptsova**, Pulmonologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 312-55-57; e-mail: natali.skoptsowa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4562-8771>)

**Улитина Алина Юрьевна** — врач-инфекционист, ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-2781>)

**Alina Yu. Ulitina**, Infectious Disease Specialist, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology, 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; e-mail: a.ju.ulitina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-2781>)

### Участие авторов

**Поляева Л.В.** — концепция исследования, клиническое консультирование и наблюдение за пациентом, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

**Бородулина Е.А.** — формирование исследовательской группы, научное консультирование, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта рукописи

**Бородулин Б.Е.** — научное редактирование, участие в дискуссии, интерпретация полученных данных

**Колесникова А.Т.** — сбор данных, работа с историей болезни, подготовка черновика статьи, ответственность за целостность всех частей рукописи

**Вахляев М.А.** — сбор и систематизация данных истории болезни

**Краснов Н.В.** — ведение пациента на всех этапах госпитализации

**Росликowa Е.С.** — описание и анализ рентгенологических данных, техническая доработка рукописи

**Скопцова Н.В.** — участие в лечебно-диагностическом процессе, участие в консилиумах и обсуждении клинического случая

**Улитина А.Ю.** — работа с обзором литературы

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### Authors Contribution

**Povalyeva L.V.** — study concept, clinical consultation and patient follow-up, manuscript drafting, approval of the final version of the article

**Borodulina E.A.** — research team coordination, scientific consultation, manuscript drafting, approval of the final version of the manuscript

**Borodulin B.E.** — scientific editing, participation in the discussion, interpretation of the data

**Kolesnikova A.T.** — data collection, case history analysis, manuscript preparation, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript

**Vakhlyayev M.A.** — collection and systematization of case history data

**Krasnov N.V.** — patient management throughout all stages of hospitalization

**Roslikova E.S.** — description and analysis of radiological data, technical revision of the manuscript

**Skoptsova N.V.** — participation in the treatment and diagnosis, participation in medical boards and discussion of the clinical case

**Ulitina A.Yu.** — literature review

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

# Лекарственно-индуцированная саркоидоподобная реакция на фоне анти-IL-4, -13-терапии у пациента с T2-ассоциированными коморбидностями: клиническое наблюдение

Н.А.Кулешова<sup>1</sup>, О.А.Мухина<sup>1,2</sup>✉, Е.Н.Бобрикова<sup>1</sup>, И.П.Белоглазова<sup>1</sup>, Т.С.Круглова<sup>1</sup>, В.В.Паршин<sup>1</sup>, Ю.П.Моисеева<sup>3,4</sup>, А.В.Караулов<sup>5</sup>, М.А.Лысенко<sup>1,6</sup>, А.А.Визель<sup>7</sup>, Д.С.Фомина<sup>1,5,8</sup>

- <sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, 30
- <sup>3</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>4</sup> Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации»: 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, 7
- <sup>5</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>6</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>7</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>8</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А

## Резюме

При расширении номенклатуры биологических препаратов для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) требуется рациональный персонализированный подход к назначению терапии с учетом возможных рисков развития нежелательных явлений (НЯ). Сведения о развитии лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции (ЛИСР) на фоне анти-IL-4, -13-терапии ограничены единичными публикациями, при этом следует отметить необходимость не только детального разбора каждого конкретного клинического случая с целью дальнейшего формирования профиля пациента, имеющего более высокие риски развития НЯ, сопряженных с применением анти-IL-4, -13-терапии, но и разработки рационального алгоритма динамического лабораторного и инструментального мониторинга и его сроков. **Целью** работы являлся анализ случая развития ЛИСР на фоне анти-IL-4, -13-терапии у пациента с ТБА и полипозным риносинуситом (ПРС), а также демонстрация возможностей альтернативной биологической терапии с позиции безопасности и эффективности. **Заключение.** Терапевтический потенциал анти-IL-4, -13-терапии у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и ПРС не вызывает сомнения. С учетом риска развития НЯ на фоне лечения препаратами биологической терапии необходима строгая динамическая актуализация лабораторных и инструментальных данных. Дальнейшее изучение эффективности и безопасности препаратов биологической терапии при БА и ПРС позволит определить оптимальные сроки ответа на терапию, а также сроки мониторинга, выявить возможные предикторы развития НЯ и разработать персонализированные подходы к терапии.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированная саркоидоподобная реакция, бронхиальная астма, саркоидоз, полипозный риносинусит, анти-IL-4, -13-терапия, дупилумаб, анти-TSLP-терапия, тезепелумаб.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие любых других отношений, деятельности и интересов за последние 36 мес., связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием настоящей работы.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

**Этическая экспертиза.** Пациентом подписана форма добровольного информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Пульмонология» и передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

© Кулешова Н.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Кулешова Н.А., Мухина О.А., Бобрикова Е.Н., Белоглазова И.П., Круглова Т.С., Паршин В.В., Моисеева Ю.П., Караулов А.В., Лысенко М.А., Визель А.А., Фомина Д.С. Лекарственно-индуцированная саркоидоподобная реакция на фоне анти-IL-4, -13-терапии у пациента с T2-ассоциированными коморбидностями: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 522–531. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-522-531

# Drug-induced sarcoidosis-like syndrome associated with anti-IL-4, -13 inhibitor therapy in a patient with T2-associated comorbidities: clinical case

Natavan A. Kuleshova<sup>1</sup>, Olga A. Mukhina<sup>1,2</sup>✉, Elena N. Bobrikova<sup>1</sup>, Irina P. Beloglazova<sup>1</sup>, Tatyana S. Kruglova<sup>1</sup>, Vasilii V. Parshin<sup>1</sup>, Yuliya P. Moiseeva<sup>3,4</sup>, Alexander V. Karaulov<sup>5</sup>, Maryana A. Lysenko<sup>1,6</sup>, Aleksandr A. Vizel<sup>7</sup>, Darya S. Fomina<sup>1,5,8</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Moscow City Institution “Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare”: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Moscow City Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare”: ul. Bolshaya Tatarskaya 30, Moscow, 115184, Russia

<sup>3</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>4</sup> Federal Budgetary Institution “Central Clinical Hospital of Civil Aviation”: Ivan’kovskoye shosse 7, Moscow, 125367, Russia

<sup>5</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>6</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>7</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>8</sup> Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

## Abstract

Expanding the range of biological drugs for the treatment of patients with severe asthma requires rationalizing a personalized approach to treatment to account for the potential risks of adverse events. Information on the development of drug-induced sarcoid-like syndrome during anti-IL-4, -13 therapy is limited to isolated publications and requires a detailed analysis of each specific clinical case. This is necessary to further develop a patient profile associated with higher risks of adverse events related to anti-IL-4, -13 therapy, as well as to develop a rational algorithm for dynamic laboratory and instrumental monitoring and to define its timing. **The aim** was to investigate the emergence of drug-induced sarcoid-like syndrome associated with anti-IL-4, -13 treatment in a patient with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), as well as to evaluate the safety and efficacy profile of alternative biological therapies. **Conclusion.** The therapeutic potential of anti-IL-4, -13 therapy in patients with bronchial asthma and CRSwNP is undisputed. Given the risk of adverse events associated with biological therapy, strict frequent monitoring of laboratory and instrumental data is required. Further investigation of the efficacy and safety of biological therapy in asthma and CRSwNP will help determine the optimal timing of treatment response and monitoring intervals, identify possible predictors of adverse events, and develop personalized therapeutic approaches.

**Key words:** drug-induced sarcoidosis-like syndrome, asthma, sarcoidosis, CRSwNP, anti-IL-4, -13 therapy, dupilumab, anti-TSLP therapy, tezepelumab.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of any other relationships, activities, and interests over the past 36 months related to third parties (commercial and non-commercial entities), whose interests may be affected by the content of this work.

**Funding.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Ethical review.** The patient voluntarily signed the informed consent form for the publication of their personal medical information in an anonymized form in the Russian Pulmonology Journal, as well as for the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the journal’s editorial staff.

© Kuleshova N.A. et al., 2026

For citation: Kuleshova N.A., Mukhina O.A., Bobrikova E.N., Beloglazova I.P., Kruglova T.S., Parshin V.V., Moiseeva Yu.P., Karaulov A.V., Lysenko M.A., Vizel A.A., Fomina D.S. Drug-induced sarcoidosis-like syndrome associated with anti-IL-4, -13 inhibitor therapy in a patient with T2-associated comorbidities: clinical case. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 522–531 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-522-531

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и любого возраста. Проявления саркоидоза многолики [1–3]. Крайне важной представляется правильная интерпретация совокупности клиничко-лабораторных и инструментальных данных с целью исключения иного генеза развития неказеозных гранулем.

Гранулематозные воспаления представляют собой сложный иммунный ответ, опосредованный активацией макрофагов и их трансформацией в эпителиоидные и многоядерные клетки с формированием узелковых структур (гранулем). Саркоидоз как наиболее изученное идиопатическое гранулематозное заболевание служит морфологическим эталоном [4].

Однако сходные гистологические картины наблюдаются при широком спектре состояний, объединяемых термином «саркоидоподобная реакция». Саркоидоподобная реакция не является нозологической единицей, а представляет собой патохимический феномен, вторичный по отношению к идентифицируемому причинному фактору и может быть ответом на воздействие специфических антигенов, ассоциированных с инфекционными агентами (микобактерии, патогенные и условно-патогенные грибки, риккетсии, некоторые вирусы и паразиты) [1, 2], злокачественными новообразованиями (рак легкого, почки, желудка, меланома и т. д.) [1, 2], экологическими факторами (бериллиоз, контакт с алюминием, цирконием, тальком) [1, 2] или фармакологическими препаратами [5, 6].

Лекарственно-индуцированная саркоидоподобная реакция (ЛИСР) (*Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reaction*) [5, 6] — хорошо документированное явление. К препаратам с высоким риском относятся ингибиторы иммунных контрольных точек [7]:

- анти-PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) [8, 9];
- анти-CTLA-4 (ипилиумаб) [7, 8];
- интерферон- $\alpha$  и пегилированный интерферон [6–8];
- анти-TNF-препараты (инфликсимаб, адалимумаб) [6, 10, 11];
- противоретровирусные, антиаритмические (амиодарон) препараты [5, 6].

Одним из препаратов, вызывающих ЛИСР, является дупилумаб [12–17]. Клинические проявления разнообразны и варьируются от изолированного кожного поражения до диссеминированного процесса с поражением легких. Случай ЛИСР был описан у 34-летней пациентки, которая в течение 7 мес. получала дупилумаб для лечения эозинофильного риносинусита. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена множественная лимфаденопатия, а при биопсии легких и кожных поражений показано наличие неказеозных гранул. В сыворотке крови у пациентки отмечено повышение уровня растворимого рецептора интерлейкина (IL)-2 и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При замене дупилумаба на меполизумаб состояние пациентки в отношении ЛИСР улучшилось [14]. Также описан случай ЛИСР после применения дупилумаба у 59-летнего мужчины, страдавшего хроническим риносинуситом с полипами носа, по поводу которого он получал дупилумаб в дозе 300 мг каждые 2 нед. в течение последних 5 мес. ЛИСР началась с появления узловой эритемы (УЭ) на нижних конечностях с последующей диагностикой ЛИСР на уровне легких. По данным пункционной биопсии подтвержден диагноз УЭ, выявлены преимущественно септальный панникулит и лимфогистиоцитарный инфильтрат с нейтрофилами и гигантскими многоядерными клетками. По данным КТ ОГК выявлены изменения в легких, сходные с саркоидозом. Уровни АПФ и кальция в сыворотке крови составляли пределы нормы. После прекращения введения препарата отмечен полный регресс всех

поражений. Это был первый случай, когда УЭ стала первоначальным проявлением ЛИСР, вызванной дупилумабом [15]. В 2026 г. опубликовано наблюдение за 48-летней женщиной с диагнозом тяжелый атопический дерматит, для лечения которого был назначен дупилумаб (300 мг каждые 14 дней). Введение препарата начато в 2022 г., после чего у пациентки развились легочные симптомы, астения и двусторонняя аденопатия корней легких. Введение дупилумаба было в дальнейшем прекращено, что привело к улучшению симптомов, начато лечение омализумабом. В январе 2024 г. введение дупилумаба (300 мг каждые 14 дней) было возобновлено и через 3 мес. пациентка сообщила о затруднении дыхания наряду с другими респираторными симптомами, локализованной экземой и УЭ на нижних конечностях, сопровождавшимися усталостью и миалгией. По данным КТ ОГК выявлены признаки, соответствующие гранулематозному заболеванию. Введение дупилумаба было снова прекращено, начато лечение метотрексатом. Через 3 мес. пациентка сообщила о полном исчезновении симптомов, связанных с ЛИСР [16].

Возможность развития ЛИСР, в т. ч. на фоне приема системных глюкокортикостероидов (ГКС) при терапии основного заболевания, продемонстрирована в рамках опубликованного ранее клинического наблюдения развития гранулематозного менингоэнцефалита [17]. Дупилумаб является доказанным триггером ЛИСР, что соответствует общей парадигме иммунного дисбаланса, индуцированного таргетной биологической терапией. Патогенез связан со смещением иммунного ответа в сторону Th1-пути. Клиническая картина может имитировать классический саркоидоз, однако ключевыми диагностическими маркерами служат четкая временная связь с началом лечения и положительная динамика после отмены препарата [12–17]. Осведомленность о данном побочном эффекте критически важна для своевременной диагностики, предотвращения диагностических ошибок и выбора корректной тактики ведения пациента.

Саркоидоз до сих пор остается сложным для диагностики заболеванием. В отличие от саркоидоза, ЛИСР часто разрешается после прекращения действия вызывающего ее препарата и при повторном назначении может развиваться вновь, что в данной ситуации является единственным признаком, который позволяет различать эти два состояния. В каждом случае необходимо комплексное обследование для проведения дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидоподобной реакции.

Целью исследования явился анализ развития ЛИСР на фоне анти-IL-4, -13-терапии у пациента с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) и полипозным риносинуситом (ПРС) и демонстрация возможности альтернативной биологической терапии с позиций безопасности и эффективности.

Для обсуждения результатов практической работы, основанных на личном опыте ведения пациента и подкрепленных детальным разбором, представлено клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение

Пациент В. 33 лет, получающий генно-инженерную биологическую терапию (дупилумаб) в связи с неконтролируемым течением ТБА, ассоциированной с ПРС рецидивирующего течения, был госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» для дообследования в связи с выявленными изменениями в виде диссеминированных очагов в легких при проведении плановой КТ ОГК.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на эпизоды общего недомогания, однако активных респираторных жалоб (кашель, одышка, боль в груди) не отмечал.

Из анамнеза известно, что пациент находился под наблюдением у пульмонолога и аллерголога-иммунолога с 2021 г., когда впервые в возрасте 29 лет был верифицирован диагноз бронхиальная астма (БА) тяжелой степени. Кроме того, в 2019 г. диагностирован ПРС, по поводу которого в 2021 г. пациенту была проведена полипотомия с эндоскопической двусторонней верхнечелюстной синусотомией. В 2022 г. отмечен рецидив заболевания. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота и метамизол натрия) с 2021 г. у пациента отмечены эпизоды бронхоспазма, подтверждена «аспириновая триада». Также подтвердилась клинически значимая пыльцевая сенсibilизация (к пыльце злаковых и сорных трав). В 2021 г. инициирована базисная ингаляционная терапия комбинацией будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день. На фоне назначенного лечения сохранялась потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) до 3–4 раз в сутки, зафиксированы также обострения БА с необходимостью проведения небулайзерной терапии и применения системных ГКС. С учетом неконтролируемого течения ТБА

и рецидивирующего течения ПРС с марта 2022 г. инициирована терапия дупилумабом в дозе 300 мг подкожно каждые 2 нед., на фоне которой был достигнут хороший клинический эффект в отношении контроля над БА и ПРС.

В августе 2024 г. при плановом выполнении КТ ОГК были выявлены следующие изменения: в легочной ткани полисегментарно определялись множественные перилимфатические очаги с четкими контурами, размером до 1–2 мм, локализованные преимущественно в верхних отделах. Также визуализировались увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) средостения: паратрахеальные ЛУ справа – до 14 мм, бронхопюльмональные – до 12 мм (рис. 1). Для верификации диагноза пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

У пациента с диссеминированным процессом в легочной ткани (перилимфатический паттерн перераспределения) и БА тяжелого течения (базисная терапия: ингаляционная комбинация будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки и дупилумаб 300 мг 1 раз в 14 дней) необходимо было провести дифференциальный диагноз между дебютом саркоидоза, саркоидной реакцией, милиарным туберкулезом легких. Для верификации диагноза в рамках госпитализации было выполнено комплексное обследование.

Признаков активного воспаления по лабораторным данным не получено.

*Клинический анализ крови:*

- лейкоциты –  $6,83 \times 10^9$  / л с нормальным распределением;
- гемоглобин – 169 г / л;
- тромбоциты –  $316 \times 10^9$  / л;
- скорость оседания эритроцитов – 5 мм / ч;
- С-реактивный белок – 4,89 мг / л.

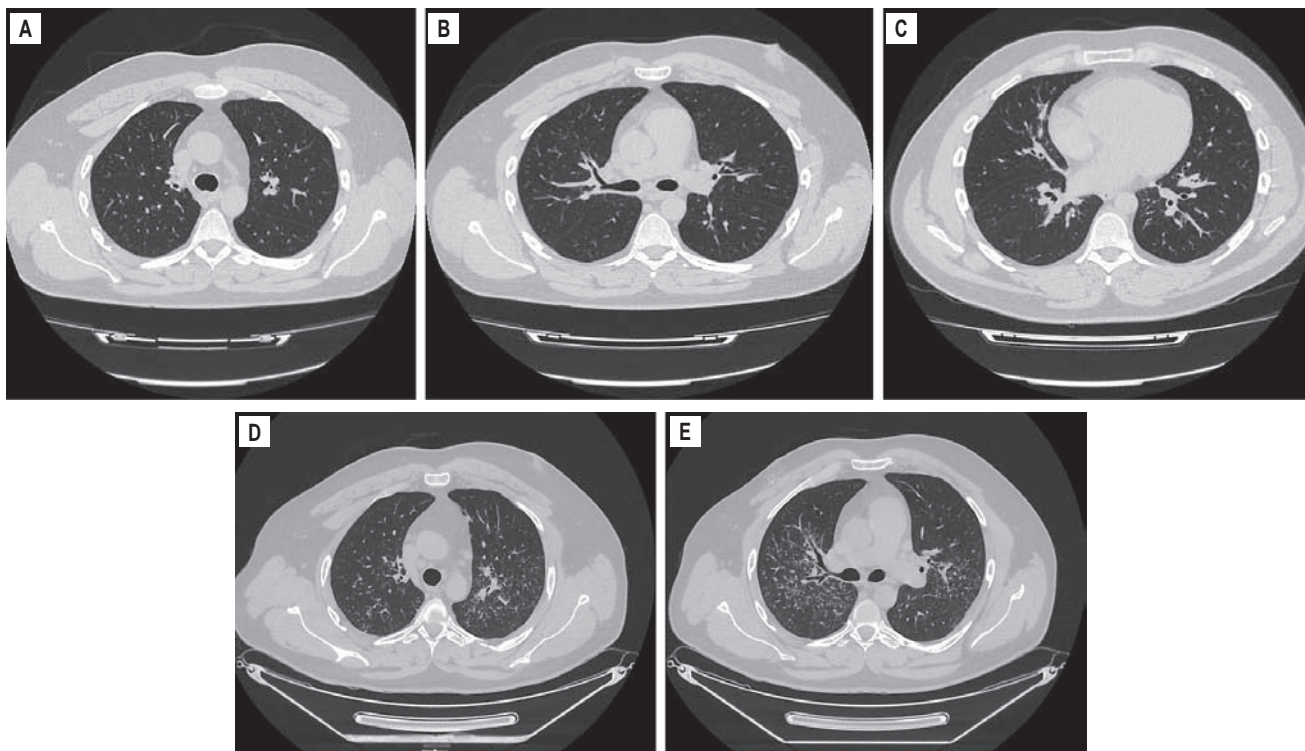


Рис. 1. Сравнение результатов компьютерной томографии органов грудной клетки от января 2021 г. (А–С) и августа 2024 г. (D, E)  
Figure 1. Comparison between chest computed tomography scans performed in January 2021 (A – C) and August 2024 (D, E)

Уровень общего кальция в крови и моче, АПФ оставались в пределах референсных значений.

По результатам иммунологического исследования (IgA, IgM, IgG, IgE, компоненты комплемента С3, С4) патологии не выявлено, антитела к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину отсутствовали, показатель ревматоидного фактора оставался в пределах референсных значений.

Инструментальная диагностика включала в себя широкий спектр исследований, направленных на исключение внелегочных проявлений предполагаемого саркоидоза. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) периферических ЛУ данных за увеличение размеров и измененную структуру ЛУ не получено. При УЗИ органов брюшной полости выявлены гепатомегалия и признаки жировой инфильтрации печени и поджелудочной железы.

По результатам КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием патологических изменений не обнаружено, абдоминальные и забрюшинные ЛУ – нормальных размеров.

По данным эхокардиографии зон с нарушением локальной сократимости, клапанной патологии не выявлено, сократительная функция – в норме (фракция выброса – 57 %), признаков легочной гипертензии не обнаружено.

Пациент осмотрен офтальмологом: данных за патологию органа зрения не получено.

С учетом иммунокомпрометированного статуса пациента (терапия рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), блокирующим передачу сигналов IL-4 и IL-13) необходимо было исключить туберкулез. По результатам Диаскинтеста продемонстрирован отрицательный результат.

По данным фибробронхоскопии выявлен очаговый бронхит.

Ключевым этапом диагностики стала криобиопсия легкого, выполненная в условиях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы». По результатам морфологического исследования выявлены конгломераты четко очерченных эпителиоидных гранул, преимущественно округлой формы, с фиброзным венчиком. В препаратах визуализировались гигантские многоядерные клетки Пирогова–Лангханса, а также единичные мелкие эпителиоидноклеточные гранулемы, располагавшиеся периваскулярно.

**Заключение:** гранулематозное воспаление в ткани легкого, соответствующее морфологической картине саркоидоза (рис. 2).

Для окончательного суждения о диагнозе и определении дальнейшей тактики ведения был проведен мультидисциплинарный консилиум с участием врачей-пульмонологов, аллергологов-иммунологов, рентгенолога, фтизиатра и патоморфолога. Диагноз милиарный туберкулез был отвергнут на основании отсутствия выраженной интоксикации, нормальных маркеров воспаления, отрицательного Диаскинтеста, результатов криобиопсии и заключения врача-фтизиатра.

Определенную сложность представляло разграничение идиопатического саркоидоза и ЛИСР. Несмотря на морфологическую картину, типичную для саркоидоза, отмечено немало аргументов в пользу ЛИСР:

- во-первых, отсутствие респираторной симптоматики и системных проявлений (лихорадка, артралгии, УЭ), поражение исключительно легких и внутригрудных ЛУ без вовлечения других органов, нормальные уровни АПФ и кальция;

- во-вторых, наличие четкой временной связи с приемом биологического препарата: изменения возникли спустя 2,5 года от начала терапии дупилумабом, при которой могут быть индуцированы саркоидоподобные реакции [12–17].

Мультидисциплинарным консилиумом принято решение об отмене дупилумаба. Пациент продолжил получать базисную терапию БА комбинацией будесонид / формотерол, динамическое наблюдение продолжилось.

В январе 2025 г., через 5 мес. после прекращения терапии дупилумабом, выполнена контрольная КТ ОГК, по данным которой продемонстрирован полный регресс патологических изменений: очаги диссеминации не визуализировались, размеры внутригрудных ЛУ нормализовались (рис. 3).

Таким образом, согласно динамическим данным КТ, после отмены препарата подтвердился предположительный диагноз ЛИСР, связанной с приемом дупилумаба. Базисная терапия БА (будесонид / формотерол) была продолжена в прежнем объеме.

На фоне отмены генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб были зафиксированы прогрессирующая потеря контроля над течением ТБА, характеризующаяся увеличением потребности в КДБА до 1–2 раз в сутки и частыми обострениями БА, при которых дополнительно потребовалась небулайзерная терапия с применением будесонида в дозе 1 000 мг в сутки, а также рецидив ПРС. В рам-

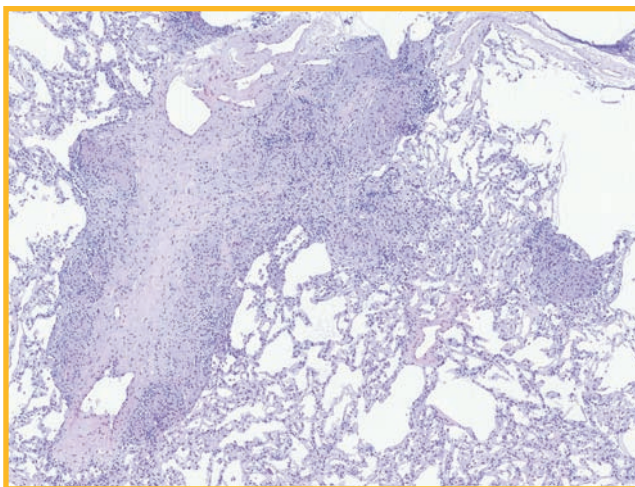
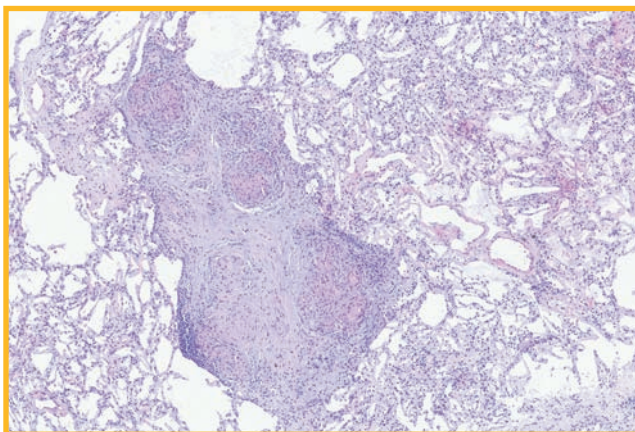


Рис. 2. Гистологический препарат легкого от октября 2024 г. Конгломерат гранулем саркоидного типа. Локализация типична для саркоидоза – периваскулярная (перилимфатическая)

Figure 2. Histological specimen of the lung from October 2024. A conglomerate of granulomas of the sarcoid type. The lesion localization is typical for sarcoidosis: perivascular (perilymphatic) distribution

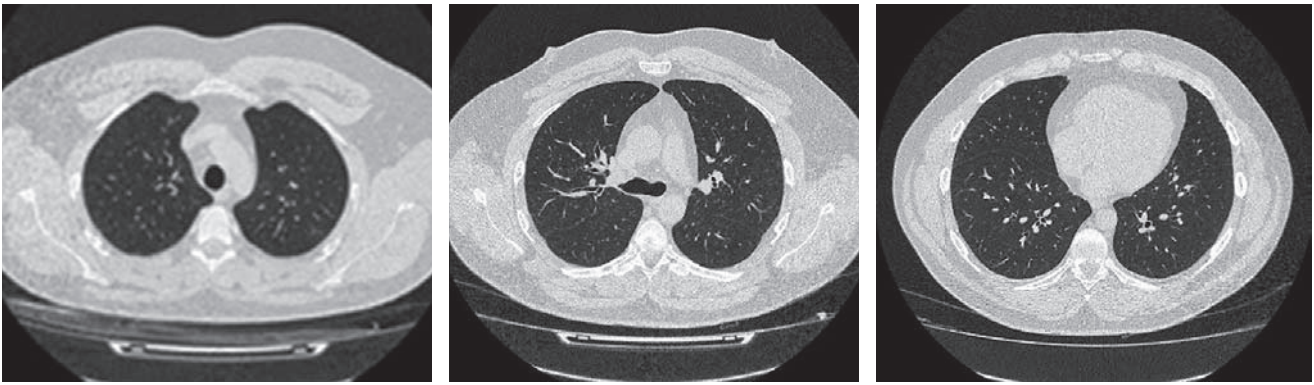


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от января 2025 г. на фоне отмены дупилумаба  
Figure 3. Chest computed tomography scans from January 2025, performed against the background of dupilumab discontinuation

ках междисциплинарного консилиума с участием врачей аллергологов-иммунологов и пульмонологов было принято решение об инициации анти-TSLP-терапии (направленной на блокирование действия тимического стромального лимфопоэтина (*thymic stromal lymphopoietin*) – TSLP) препаратом тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 28 дней [18].

На момент инициации терапии проведена комплексная оценка клинико-функциональных показателей, заполнены валидированные опросники по оценке степени контроля над БА и риносинусита, а также качества жизни пациентов с БА (рис. 4). На фоне динамического наблюдения регулярно проводились лабораторная и инструментальная диагностика и валидизация данных по степени контроля над БА и ПРС, также оценивалось качество жизни с помощью вопросника по качеству жизни пациентов с БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ). По данным лабораторного мониторинга, включавшего в себя общий клинический анализ крови, в течение всего периода на-

блюдения за пациентом отклонения от референсных значений, как и изменения результатов мультиспиральной КТ ОГК, характерные для ЛИСР, отсутствовали. В течение 12 мес. терапии отмечается экспоненциальный рост объективных функциональных показателей, субъективная оценка степени контроля над заболеваниями и улучшение качества жизни пациента (рис. 4).

Особого внимания заслуживают не только оценка степени ответа на терапию с точки зрения течения неконтролируемой ТБА, но и положительная динамика течения ПРС, регистрируемая на основании субъективной оценки выраженности симптомов и по результатам проведенной лучевой диагностики (рис. 5).

В настоящее время пациент продолжает регулярную терапию препаратом тезепелумаб в режиме дозирования согласно инструкции [18], а также динамически наблюдается в референсном центре в рамках мультидисциплинарного подхода.

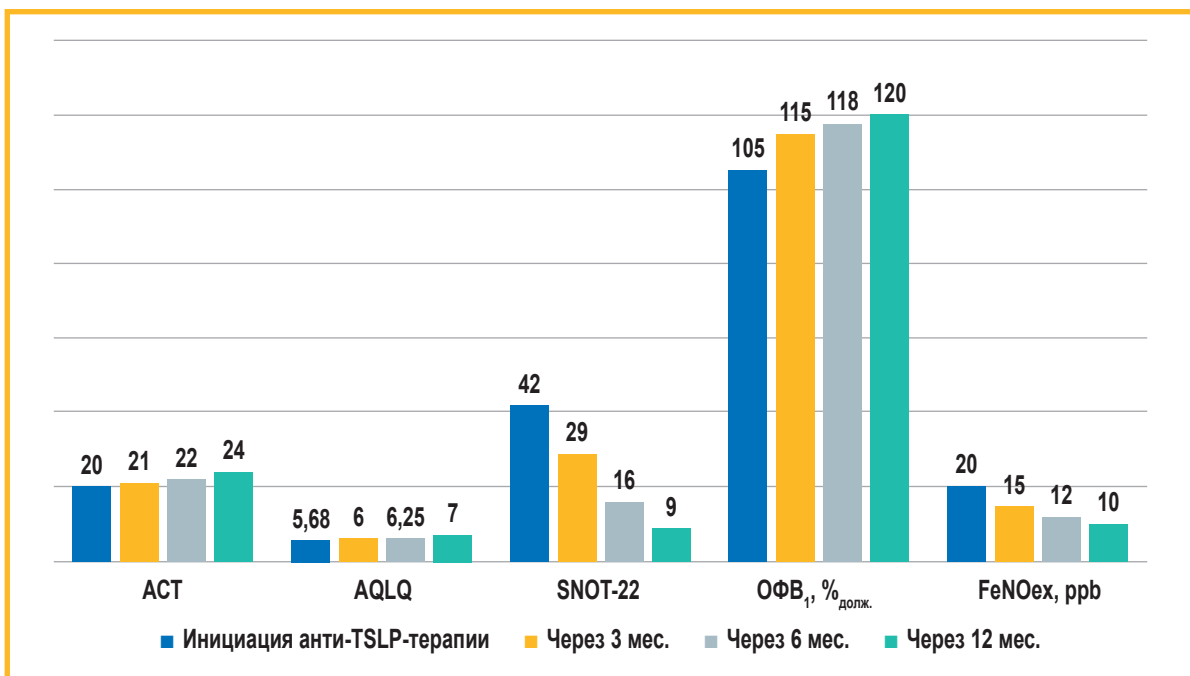


Рис. 4. Инициальные и динамические характеристики на фоне терапии тезепелумабом

Примечание: ACT (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – опросник качества жизни при бронхиальной астме; SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – оценочный тест при риносинусите; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (% долж.); FeNOex (*Fractional Exhaled Nitric Oxide, ppb*) – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе для оценки воспаления в дыхательных путях, измеренный в частях на миллиард.

Figure 4. Baseline and longitudinal characteristics during tezepelumab treatment

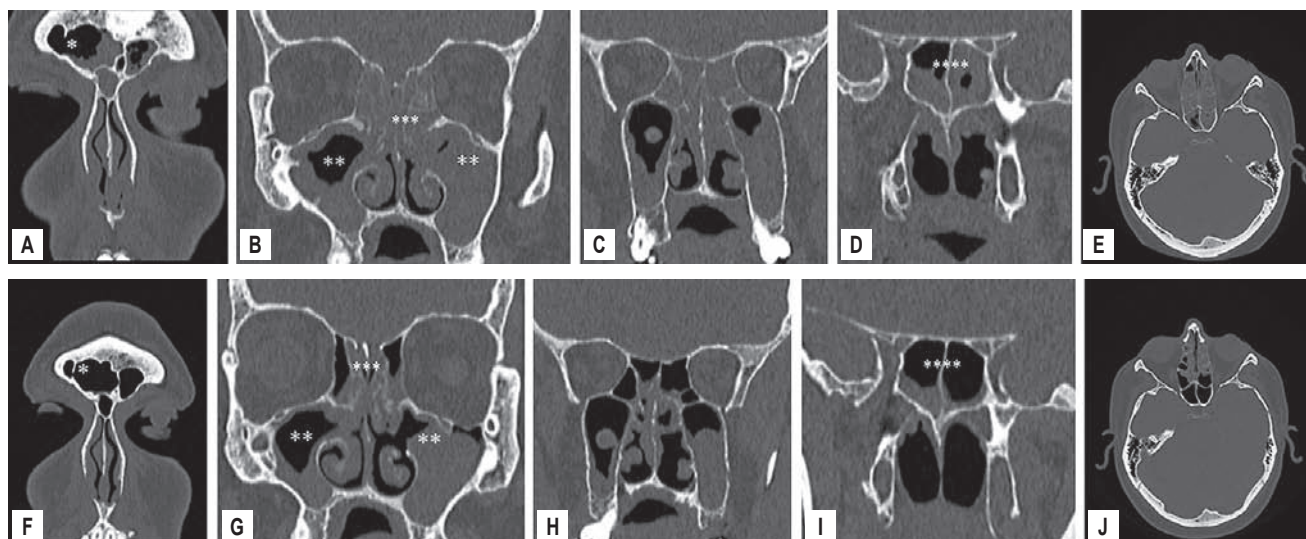


Рис. 5. Сравнение компьютерных томограмм околоносовых пазух от марта 2025 г. (А–Е) и марта 2026 г. (F–J). А–Е: Лобные пазухи: пневматизация с обеих сторон субтотально снижена за счет утолщенной слизистой оболочки и жидкого содержимого. Верхнечелюстные пазухи: справа  $> 2/3$  – затемнены, слева – субтотально заполнены мягкотканым содержимым, соустья непроходимы. Ячейки решетчатой кости: передние и задние группы клеток тотально затемнены с обеих сторон. Пазухи основной (клиновидной) кости: субтотально затемнены, слева признаки жидкого отделяемого. Носовые раковины: нижние расположены симметрично, средние – недифференцированы; остеомеатальные комплексы затемнены с обеих сторон. Оценка по шкале Лунда–Маккея – 18 баллов. Носовая перегородка незначительно искривлена. F–J: Лобные пазухи: полностью воздушны. Верхнечелюстные пазухи: справа – утолщение слизистой до 3–5 мм; по задней стенке сохраняется полип до 10 мм; слева – субтотально заполнена за счет полипа до  $34 \times 19$  мм, соустье не просматривается справа, проходимо слева. Ячейки решетчатой кости: передние и задние группы клеток тотально затемнены с обеих сторон, отмечается положительная динамика. Пазуха основной (клиновидной) кости: слизистая циркулярно утолщена до 6–8 мм. Носовые раковины: нижние расположены симметрично, средние – недифференцированы; остеомеатальные комплексы затемнены с обеих сторон. Оценка по шкале Лунда–Маккея – 12 баллов. Носовая перегородка незначительно искривлена

Figure 5. Comparison between paranasal sinus computed tomography scan dated March, 2025 (A – E) and March, 2026 (F – J). A – E: Frontal sinuses: pneumatization on both sides is subtotally reduced due to thickened mucosa and fluid contents. Maxillary sinuses: on the right, more than  $2/3$  are darkened, on the left they are subtotally filled with soft tissue contents, the sinus ostia are impassable. Ethmoid cells: anterior and posterior groups of cells are totally darkened on both sides. Sinuses of the sphenoid bone: subtotally darkened, on the left there are signs of liquid discharge. Nasal turbinates: the lower ones are located symmetrically; the middle ones are undifferentiated, osteomeatal complexes are darkened on both sides. 18 points on the Lund – Mackey scale. Nasal septum: slightly curved. F – J: Frontal sinuses: completely air-filled. Maxillary sinuses: on the right, mucosal thickening up to 3 – 5 mm, a polyp up to 10 mm remains along the posterior wall; on the left, subtotally filled due to a polyp up to  $34 \times 19$  mm, the anastomosis is not visible on the right, passable on the left. Ethmoid cells: the anterior and posterior groups of cells are totally darkened on both sides – positive dynamics are noted. Sphenoid sinus: circulatory mucosa thickened up to 6 – 8 mm. Nasal turbinates: the lower ones are located symmetrically. The middle ones are undifferentiated, osteomeatal complexes are darkened on both sides. 12 points on the Lund – Mackey scale. Nasal septum: slightly curved

## Заключение

В эпоху триумфального расширения линейки препаратов биологической терапии, эффективность которых продемонстрирована при подавлении Т2-воспаления и улучшении контроля над течением БА и ПРС с учетом возможных рисков развития нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. ЛИСР, возрастает актуальность динамического мониторинга не только лабораторных показателей, но и инструментальных методов обследования.

В рамках представленного клинического наблюдения наглядно продемонстрирована необходимость тщательного лабораторного и инструментального динамического мониторинга за пациентами, получающими таргетную терапию. При неконтролируемом течении заболевания и необходимости дальнейшего проведения биологической терапии, несмотря на развитие НЯ на фоне стартовой анти-IL-4, -13-терапии, продемонстрирована возможность переключения на альтернативный вариант таргетной терапии с анти-TSLP-механизмом действия, при котором достигается оптимальный клинико-функциональный ответ в отсутствие развития НЯ в виде ЛИСР.

В рамках представленного клинического наблюдения наглядно продемонстрированы ценность персонализированного и комплексного подхода не только к лечению Т2-ассоциированных коморбидностей, но необходимость систематического наблюдения за пациентом и междисциплинарного взаимодействия врачей-специалистов.

## Литература

1. Визель А.А., Потанин А.В., Визель И.Ю. и др. Саркоидоподобные состояния. *Consilium Medicum. Пульмонология*. 2009; (Прил.): 67–69. Доступно на: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/604/6049739d5646a7de5b6250b06ab0849a.pdf>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Саркоидоз. М.; 2022. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz\\_2022.pdf?ysclid=mpqvieduegc302047710](https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf?ysclid=mpqvieduegc302047710)
3. Строкова О.А., Зверева С.И., Ганюшкин В.Е. Саркоидоз печени: современный взгляд на проблему. *Медицина и биотехнологии*. 2025; 1 (3): 252–268. DOI: 10.15507/3034-6231.001.202503.252-268.
4. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2017; 24 (1): 59–65. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000301.
5. Chopra A., Nautiyal A., Kalkanis A., Judson M.A. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest*. 2018; 154 (3): 664–677. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.056.

6. Miedema J., Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (5): 439–447. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000800.
7. Шакиров Р.Р., Базин И.С., Крашихина Т.В. и др. Иммуноопосредованная саркоидозо-подобная реакция на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. *Malignant tumours.* 2023; 13 (2): 107–112. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-8.
8. Абдуллаева Г.Б., Кожевникова М.В., Баймаканова Г.Е. и др. Ниволумаб-индуцированная саркоидная реакция или саркоидоз? *Медицинский совет.* 2025; (20): 179–186. DOI: 10.21518/ms2025-499.
9. Danlos F.X., Pagès C., Baroudjian B. et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest.* 2016; 149 (5): e133–136. DOI: 10.1016/j.chest.2015.10.
10. Andolfi F., Caffarri L., Neviani M. et al. Drug-induced sarcoid-like reactions associated to targeted therapies and biologic agents. *Diagnostics (Basel).* 2025; 15 (13): 1658. DOI: 10.3390/diagnostics15131658.
11. Kanellopoulou T., Filiotou A., Kranidioti H., Dourakis S.P. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF $\alpha$  factors. A case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (4): 581–583. DOI: 10.1007/s10067-010-1625-z.
12. Sileo C., Aubert H., Lapeyre E. et al. Successful immunosuppressant-free treatment of a drug-induced sarcoidosis-like reaction caused by dupilumab. *Respir. Med. Case Rep.* 2023; 44: 101883. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101883.
13. Belhomme N., Gaignon T., Jouneau S. et al. Drug-induced granulomatosis: is dupilumab the new kid on the block? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2020; 34 (7): e312–313. DOI: 10.1111/jdv.16218.
14. Saito S., Shimizu M., Miyashita R. et al. Successful immunosuppressant-free treatment of a drug-induced sarcoidosis-like reaction caused by dupilumab. *Respir. Med. Case Rep.* 2023; 44: 101883. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101883.
15. Peterle L., Macca L., Vaccaro F. et al. Sarcoidosis-like reaction induced by dupilumab. *Ital. J. Dermatol. Venerol.* 2025; 160 (2): 172–173. DOI: 10.23736/S2784-8671.24.07854-X.
16. Troncoso N.T., Bressan A.L. The use of dupilumab and the development of drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Indian Dermatol. Online J.* 2026; 17 (1): 129–131. DOI: 10.4103/idoj.idoj\_1278\_24.
17. Tsitos S., Niederauer L.C., Albert I Gracenea P. et al. Case report: drug-induced (neuro) sarcoidosis-like lesion under IL4 receptor blockade with dupilumab. *Front. Neurol.* 2022; 13: 881144. DOI: 10.3389/fneur.2022.881144.
18. Регистр лекарственных средств России. Инструкция по медицинскому применению препарата Тезепелумаб. Доступно на: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tezepelumab-4327?ysclid=mpqwk1kcfv435460922>. [Дата обращения: 08.05.26].
3. Strokova O.A., Zvereva S.I., Ganyushkin V.E. [Hepatic sarcoidosis: a modern view on the issue]. *Meditsina i biotekhnologii.* 2025; 1 (3): 252–268. DOI: 10.15507/3034-6231.001.202503.252-268 (in Russian).
4. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2017; 24 (1): 59–65. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000301.
5. Chopra A., Nautiyal A., Kalkanis A., Judson M.A. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest.* 2018; 154 (3): 664–677. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.056.
6. Miedema J., Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (5): 439–447. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000800.
7. Shakirov R.R., Bazin I.S., Krashikhina T.V. et al. [Checkpoint inhibitor-induced immune-related sarcoidosis-like reaction]. *Malignant tumours.* 2023; 13 (2): 107–112. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-8 (in Russian).
8. Abdullaeva G.B., Kozhevnikova M.V., Baimakanova G.E. et al. [Nivolumab-induced sarcoid-like reaction or sarcoidosis?]. *Meditsinskiy sovet.* 2025; (20): 179–186. DOI: 10.21518/ms2025-499 (in Russian).
9. Danlos F.X., Pagès C., Baroudjian B. et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest.* 2016; 149 (5): e133–136. DOI: 10.1016/j.chest.2015.10.
10. Andolfi F., Caffarri L., Neviani M. et al. Drug-induced sarcoid-like reactions associated to targeted therapies and biologic agents. *Diagnostics (Basel).* 2025; 15 (13): 1658. DOI: 10.3390/diagnostics15131658.
11. Kanellopoulou T., Filiotou A., Kranidioti H., Dourakis S.P. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF $\alpha$  factors. A case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (4): 581–583. DOI: 10.1007/s10067-010-1625-z.
12. Sileo C., Aubert H., Lapeyre E. et al. Successful immunosuppressant-free treatment of a drug-induced sarcoidosis-like reaction caused by dupilumab. *Respir. Med. Case Rep.* 2023; 44: 101883. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101883.
13. Belhomme N., Gaignon T., Jouneau S. et al. Drug-induced granulomatosis: is dupilumab the new kid on the block? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2020; 34 (7): e312–313. DOI: 10.1111/jdv.16218.
14. Saito S., Shimizu M., Miyashita R. et al. Successful immunosuppressant-free treatment of a drug-induced sarcoidosis-like reaction caused by dupilumab. *Respir. Med. Case Rep.* 2023; 44: 101883. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101883.
15. Peterle L., Macca L., Vaccaro F. et al. Sarcoidosis-like reaction induced by dupilumab. *Ital. J. Dermatol. Venerol.* 2025; 160 (2): 172–173. DOI: 10.23736/S2784-8671.24.07854-X.
16. Troncoso N.T., Bressan A.L. The use of dupilumab and the development of drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Indian Dermatol. Online J.* 2026; 17 (1): 129–131. DOI: 10.4103/idoj.idoj\_1278\_24.
17. Tsitos S., Niederauer L.C., Albert I Gracenea P. et al. Case report: drug-induced (neuro) sarcoidosis-like lesion under IL4 receptor blockade with dupilumab. *Front. Neurol.* 2022; 13: 881144. DOI: 10.3389/fneur.2022.881144.
18. Russian Drug Register [Instruction for medical use of the drug Tezepelumab]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tezepelumab-4327?ysclid=mpqwk1kcfv435460922> [Accessed: May 08, 2026] (in Russian).

Поступила: 11.05.26

Принята к печати: 26.05.26

## References

1. Vigel' A.A., Potanin A.V., Vigel' I.Yu. [Sarcoid-like conditions]. *Consilium Medicum. Pulmonology.* 2009; (Suppl.): 67–69 (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Sarcoidosis]. Moscow; 2022. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz\\_2022.pdf?ysclid=mpqvdiuegc302047710](https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf?ysclid=mpqvdiuegc302047710) (in Russian).
18. Russian Drug Register [Instruction for medical use of the drug Tezepelumab]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tezepelumab-4327?ysclid=mpqwk1kcfv435460922> [Accessed: May 08, 2026] (in Russian).

Received: May 11, 2026

Accepted for publication: May 26, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Кулешова Натаван Акифовна** – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-78; e-mail: dido-nat@mail.ru (SPIN-код: 2247-6023; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7362-2911>)

**Natavan A. Kuleshova**, Pulmonologist, Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution “Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare”; tel.: (499) 196-17-78; e-mail: dido-nat@mail.ru (SPIN-code: 2247-6023; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7362-2911>)

**Мухина Ольга Алексеевна** – врач-аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; ведущий специалист организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-86;

e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN-код: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

**Olga A. Mukhina**, Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department of Allergy and Immunology, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; Leading Specialist, Organizational and Methodological Department for Allergy-Immunology and Pulmonology, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare"; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN-code: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

**Бобрикова Елена Николаевна** — врач аллерголог-иммунолог, заведующая консультативно-диагностическим отделением аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru (SPIN-код: 5806-7260; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>)

**Elena N. Bobrikova**, Allergist-Immunologist, Head of the Consultative and Diagnostic Department of Allergy and Immunology, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru (SPIN-code: 5806-7260; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>)

**Белоглазова Ирина Павловна** — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-78; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com (SPIN-код: 9411-2110; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-1497>)

**Irina P. Beloglazova**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; tel.: (499) 196-17-78; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com (SPIN-code: 9411-2110; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-1497>)

**Круглова Татьяна Сергеевна** — к. м. н., заведующая отделением аллергологии-иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: surckova.t@yandex.ru (SPIN-код: 2884-5000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

**Tatyana S. Kruglova**, Candidate of Medicine, Head of the Department of Allergy-Immunology, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: surckova.t@yandex.ru (SPIN-code: 2884-5000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

**Паршин Василий Владимирович** — заведующий рентгенологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-19-58; e-mail: vasilii\_parshin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3783-3412>)

**Vasilii V. Parshin**, Head of the Radiology Department, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; tel.: (499) 196-19-58; e-mail: vasilii\_parshin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3783-3412>)

**Моисеева Юлия Павловна** — к. м. н., ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-оториноларинголог Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации»; тел.: (495) 490-03-23; e-mail: md\_moiseeva@mail.ru (SPIN-код: 8467-6029; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>)

**Yuliya P. Moiseeva**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; Otorhinolaryngologist, Federal Budgetary Institution "Central Clinical Hospital of Civil Aviation"; tel.: (495) 490-03-23; e-mail: md\_moiseeva@mail.ru (SPIN-code: 8467-6029; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>)

**Караулов Александр Викторович** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, заведующий лабораторией иммунопатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 134-03-87; e-mail: drkaraulov@mail.ru (SPIN-код: 4122-5565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>)

**Alexander V. Karaulov**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Head of the Laboratory of Immunopathology, 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.: (916) 134-03-87; e-mail: drkaraulov@mail.ru (SPIN-code: 4122-5565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>)

**Лысенко Марьяна Анатольевна** — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры общей терапии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 870-36-07; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru (SPIN-код: 3887-6250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>)

**Maryana A. Lysenko**, Doctor of Medicine, Professor, Director, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; Professor, Department of General Therapy, Institute of Continuous Education and Professional Development, 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.: (495) 870-36-07; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru (SPIN-code: 3887-6250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>)

**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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthiisology 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-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Фомина Дарья Сергеевна** — д. м. н., профессор, руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, заведующая лабораторией иммунопатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: daria\_fomina@mail.ru (SPIN-код: 3023-4538; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

**Darya S. Fomina**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Moscow City Institution "Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow Department of Healthcare"; Professor, Department of Clinical Immunology and Allergy, Head of the Laboratory of Immunopathology, 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); Professor, Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chief Freelance Allergist-Immunologist, Moscow City Healthcare Department; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: daria\_fomina@mail.ru (SPIN-code: 3023-4538; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

**Участие авторов**

**Кулешова Н.А., Мухина О.А.** — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, подготовка и написание текста статьи

**Бобрикова Е.Н., Белоглазова И.П., Круглова Т.С.** — подготовка и написание текста статьи

**Паршин В.В., Моисеева Ю.П., Караулов А.В., Лысенко М.А., Визель А.А., Фомина Д.С.** — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, редактирование статьи

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors Contribution**

**Kuleshova N.A., Mukhina O.A.** — literature review, collection and analysis of literature, writing the article

**Bobrikova E.N., Beloglazova I.P., Kruglova T.S.** — writing the article

**Parshin V.V., Moiseeva Yu.P., Karaulov A.V., Lysenko M.A., Vigel A.A., Fomin D.S.** — literature review, collection and analysis of literature, editing the article

All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE international criteria. All authors made significant contributions to the concept development, study execution, and preparation of the article, and read and approved the final version prior to publication.

# A rare case of antifibrotic therapy in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis

Irina Y. Mukatova<sup>1</sup>, Aurini S. Serikova<sup>1</sup> ✉, Alexandr A. Vizel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

<sup>2</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

## Резюме

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown origin that can progress to fibrocavernous disease. Published data on antifibrotic therapy for fibrotic sarcoidosis are contradictory, largely due to an insufficient number of studies. In randomized trials, nintedanib has demonstrated efficacy in reducing the progression of interstitial lung disease; however, it has not shown a positive effect specifically in fibrotic sarcoidosis. Some individual studies have reported beneficial effects of antifibrotic therapy in cases of fibrotic sarcoidosis. Due to the limited and conflicting data, each observation of antifibrotic therapy in fibrotic sarcoidosis is valuable. **The aim.** Here, we describe our experience of using antifibrotic therapy in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. **Methods.** The patient, a 66-year-old woman with sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis, has been receiving antifibrotic therapy (nintedanib 150 mg twice daily) since October 2022. Efficacy and safety were assessed before initiation and after 12, 24 and 32 months of antifibrotic therapy. **Results.** The respiratory deterioration slowed down, evidenced by an increased distance in the 6-minute walk test. Pulmonary function decline was also reduced, with no decrease in FEV<sub>1</sub>, FVC, FRC, or RV. Computed tomography scans revealed no progression in the volume of pulmonary fibrosis. **Conclusion.** The use of antifibrotic therapy was associated with stabilization of pulmonary function and no progression of pulmonary fibrosis. Further studies on antifibrotic therapy in fibrotic sarcoidosis are warranted.

**Key words:** fibrotic pulmonary sarcoidosis, progressive pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, antifibrotic therapy.

**Conflict of interest.** Each author declares that he or she has no commercial associations (e.g. consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangement etc.) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

**Funding.** Without financial support.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The patient provided written informed consent to participate in the study.

© Mukatova I.Yu. et al., 2026

For citation: Mukatova I.Yu., Serikova A.S., Vizel A.A. A rare case of antifibrotic therapy in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 532–537 (in English). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-532-537

# Редкий случай антифибротической терапии у пациентки с фиброзирующим саркоидозом легких

И.Ю.Мукатова<sup>1</sup>, А.С.Серикова<sup>1</sup> ✉, А.А.Визель<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

## Abstract

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, прогрессирующее вплоть до фиброзно-кавернозной формы. Данные по антифибротической терапии при фиброзирующем саркоидозе противоречивы, а число исследований ограничено. По данным рандомизированных исследований продемонстрирована эффективность препарата нинтеданиб в снижении риска прогрессирования интерстициальных заболеваний легких, однако положительного эффекта при фиброзирующем саркоидозе не показано. Отдельные исследования свидетельствуют о возможной эффективности антифибротической терапии. В связи с ограниченностью и противоречивостью данных представляет интерес каждый случай ее применения. **Целью** работы являлась демонстрация клинического наблюдения применения антифибротической терапии у пациентки с фиброзирующим саркоидозом. **Методы.** Пациентка 66 лет с фиброзирующим вариантом саркоидоза легких с октября 2022 г. получала антифибротическую терапию — нинтеданиб 150 мг 2 раза в день. Эффективность и безопасность оценивались до начала лечения и через 12, 24 и 32 мес. применения антифибротической терапии. **Результаты.** Отмечалось снижение дыхательной недостаточности, которое выражалось в увеличении дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста. Также отмечено более медленное снижение легочной функции (отсутствие снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости и остаточного объема). По данным компьютерной томографии отмечено отсутствие прогрессирования фиброзных изменений в легочной ткани. **Заключение.** На фоне антифибротической терапии у пациентки замедлилось снижение легочной функции и не прогрессировал легочный фиброз. Необходимо продолжить изучение эффективности антифибротической терапии при фиброзирующем саркоидозе.

**Ключевые слова:** фиброзирующий саркоидоз, прогрессирующий легочный фиброз, интерстициальное заболевание легких, антифибротическая терапия.

**Конфликт интересов.** Каждый из авторов заявляет об отсутствии коммерческих или финансовых взаимоотношений (например, консультирования, владения акциями, долевого участия, патентов или лицензий и др.), которые могли бы привести к конфликту интересов в связи с представленной статьей.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Этическая экспертиза.** Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Пациентка подписала информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

© Мукатова И.Ю. и соавт., 2026

Для цитирования: Мукатова И.Ю., Серикова А.С., Визель А.А. Редкий случай антифибротической терапии у пациентки с фиброзирующим саркоидозом легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 532–537 (на англ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-532-537

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown origin that can lead to progressive fibrocavernous disease, affecting about 20% of patients [1]. Persistent or recurrent sarcoidosis activity is observed in one third of patients and is referred to by various terms, including severe, refractory, or progressive pulmonary sarcoidosis [2–5]. Patients with long-term disease are at the highest risk of developing fibrosis.

Important immunological and clinical features of fibrosing sarcoidosis have been identified. An antigen initiates the immune cascade by activating interstitial dendritic cells (DCs), alveolar macrophages, and type 2 alveolar epithelial cells (AEC-II). CD4<sup>+</sup> T cell activation leads to the release of proinflammatory cytokines, which promote the organization of macrophages into granulomas. Fibrosis begins at the periphery of sarcoid granulomas, initially serving to inhibit further granuloma formation. Later, collagen deposition leads to fibrosis, loss of parenchymal tissue, and ultimately to end-stage sarcoidosis [1]. Activation of interstitial dendritic cells, alveolar macrophages, AEC-II, and CD4<sup>+</sup> cells leads to the release of proinflammatory cytokines, promoting granuloma formation. Multiple proinflammatory cytokines are upregulated, including interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  levels in alveolar macrophages are higher, and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) levels are lower in patients with progressive disease compared to those with stable sarcoidosis. These findings have sparked interest in TGF- $\beta$  as an anti-inflammatory cytokine with a potential role in disease resolution [1, 6, 7]. Radiographic patterns of fibrotic sarcoidosis include bronchial distortion, linear fibrosis, and honeycombing. A recent study examining pulmonary sarcoidosis phenotypes using high-resolution CT (HRCT) scans achieved 97% interobserver agreement regarding the existence of distinct phenotypes, with seven HRCT phenotypes categorized as either non-fibrotic or probably fibrotic [8, 9].

Pulmonary function tests often reveal a restrictive pattern but may also indicate airway obstruction [10]. Patients with fibrotic sarcoidosis are at risk of developing complications such as pulmonary hypertension, recurrent infections, and mycetoma formation within fibrocystic regions. There is currently no proven successful treatment for these patients. Most rely on corticosteroids and immunosuppressive drugs, which may increase susceptibility to infections and potentially stimulate further fibrosis progression [10].

The development of algorithms for managing patients with progressive fibrosis is of particular interest. Results from the NBUILD study, which included various forms

of progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs), showed that antifibrotic therapy yielded no positive response in fibrotic sarcoidosis [10]. A systematic review evaluating nintedanib for progressive pulmonary fibrosis found no significant difference in the annual rate of FVC decline between nintedanib and placebo in patients with fibrotic sarcoidosis, in contrast to other fibrosing ILDs [12].

However, another study reported a positive effect of nintedanib on non-idiopathic pulmonary fibrosis, and fibrotic lung diseases, including fibrotic sarcoidosis [13]. The updated *American Thoracic Society (ATS)*, *European Respiratory Society (ERS)*, *Japanese Respiratory Society (JRS)*, *Latin American Thoracic Society (ALAT)* guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis in adults provide a conditional recommendation for the use of nintedanib in cases of progressive pulmonary fibrosis unresponsive to standard treatments for fibrotic ILDs other than IPF [14]. The 2022 federal guidelines mention fibrosing sarcoidosis as a possible outcome of pulmonary disease and emphasize that antifibrotic therapy is considered only in cases of progressive fibrosis and end-stage disease [15]. Further studies are needed to evaluate the efficacy, effectiveness, and adverse events of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis due to specific ILDs.

Publications on the use of antifibrotic therapy in fibrotic pulmonary sarcoidosis are highly contradictory, due mainly to the limited number of observations. More studies are needed with longer follow-up and the identification of more reliable biomarkers to predict fibrotic sarcoidosis [16].

The progression of fibrotic pulmonary sarcoidosis is associated with functional impairment and development of pulmonary hypertension. The treatment is complex and may involve anti-inflammatory therapy if granulomatous activity persists, rehabilitation, and – in carefully selected patients – antifibrotic therapy or lung transplantation [17].

Currently, there are no clear recommendations for the management of patients with fibrotic pulmonary sarcoidosis. Reliable biomarkers for predicting fibrosis risk are lacking, and the mechanisms underlying fibrosis in sarcoidosis are not fully understood. The role and effectiveness of antifibrotic therapy in this condition remain undetermined. Therefore, any clinical experience with antifibrotic therapy in patients with fibrotic pulmonary sarcoidosis is of great interest.

The aim of our study was to evaluate the effectiveness and safety of antifibrotic therapy in progressive pulmonary fibrosis secondary to pulmonary sarcoidosis.

## Methods

An observational study was conducted in real clinical practice. The patient is a 66-year-old woman with sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis. The diagnosis of sarcoidosis was established clinically and radiologically, with histological verification 14 years ago. Periods of disease activity were treated with courses of systemic corticosteroids and cytostatics. Subsequently, progression of lung tissue damage was observed, necessitating permanent administration of systemic corticosteroids. This treatment was complicated by steroid-induced chronic adrenal insufficiency. Over the past five years, the patient's respiratory failure progressed, requiring continuous oxygen therapy.

Antifibrotic therapy with nintedanib (150 mg twice daily) was initiated in October 2022. Efficacy and safety were assessed before treatment initiation and after 12, 24, and 32 months of therapy. Respiratory function was evaluated using spirometry, body plethysmography, lung diffusion testing, and the 6-Minute Walk Test (6MWT). Chest computed tomography (CT) results were also reviewed.

## Results

At baseline (2022), the 6MWT was stopped after 2 minutes due to shortness of breath, tachycardia (120 bpm), and decreased oxygen saturation (70%). After 12 months of antifibrotic therapy (2023), the patient was able to walk 100 meters in 6 minutes, with a heart rate of up to 102 bpm and oxygen saturation between 73% and 79%. At 24 and 32 months after starting therapy (2024 and 2025), further improvements were noted: the patient covered 220 and

230 meters, respectively, with heart rates up to 100 bpm and oxygen saturation ranging from 75% to 80%.

Functional study data – including spirometry, body plethysmography, and lung diffusion capacity – are presented in the Table.

As can be seen from the presented data, after 12 months, the functional indicators were practically no different from the initial ones after 12 months. While a positive trend is observed for FEV<sub>1</sub>, FVC, FRC, RV (Figure 1) after 24 and 32 months.

The initial chest CT scan (2022) featured, multiple broncho- and bronchioloectasis of the honeycombing, decreased volume of the upper and middle lobes, mediastinal lymphadenopathy, and fibrous changes, mainly in the upper and middle lobes. The fibrous changes remained unaltered, the prevalence of reticular changes and honeycombing did not improve, and lymphadenopathy decreased after 12, 24, and 32 months of the therapy (Figure 2, 3).

Adverse events were observed in the second week of antifibrotic therapy in the form of nausea, diarrhea, decreased appetite, which required a reduction in dosage to 150 mg once a day. Subsequently, these events decreased, and nintedanib was resumed at a dosage of 150 mg 2 times a day. Currently, these side effects occur rarely, and the patient manages them reducing the dosage to 150 mg per day with subsequent increase to the full dosage. In general, drug withdrawal was not required.

## Discussion

The introduction of antifibrotic therapy has improved both the quality and duration of life for patients with pulmonary fibrosis. According to the results of a randomized study,

**Table**  
**Functional study data**

**Таблица**  
**Данные функционального исследования**

Indicator	Best (2022)	% predicted	Best (2023)	% predicted	Best (2024)	% (2024)	Best (2025)	% (2025)	Dynamics
FEV <sub>1</sub>	0.45	18	0.49	20	0.53	24	0.63	29	↑
FVC	0.45	15	0.48	17	0.63	23	0.72	26	↑
FRC, l	0.79	30	0.8	30	0.84	32	1.05	40	↑
TLC, l	1.47	31	1.48	31	1.58	34	1.68	36	↑
VC max, l	0.77	30	0.79	31	0.81	32	0.78	31	–
ERV, l	0.06	8	0.06	8	0.07	10	0.22	33	↑
IC, l	0.69	38	0.7	38	0.74	41	0.63	35	–
RV, l	0.70	36	0.72	37	0.78	41	0.83	43	↑
RV%TLC, %	47	–	48.6	–	48.97	–	49.43	–	↑
DL <sub>CO</sub> , mmol/min/kPa	2.39	38	2.41	38	2.44	39	1.98	32	↓
DL <sub>COc</sub> , mmol/min/kPa	2.49	40	2.5	40	2.53	41	2.06	33	↓
VA, l	1.55	35	1.56	35	1.58	36	1.57	36	–
Hb, g/l	128	–	127	–	123	–	123	–	–
DL <sub>CO</sub> /VA, mmol/min/kPA/l	1.54	108	1.54	108	1.60	112	1.31	92	↓

Note: FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; FRC, functional residual capacity; TLC, total lung capacity; VC, volume capacity; ERV, expiratory reserve volume; IC, inspiratory capacity; RV, residual volume; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; VA, alveolar volume; Hb, hemoglobin.

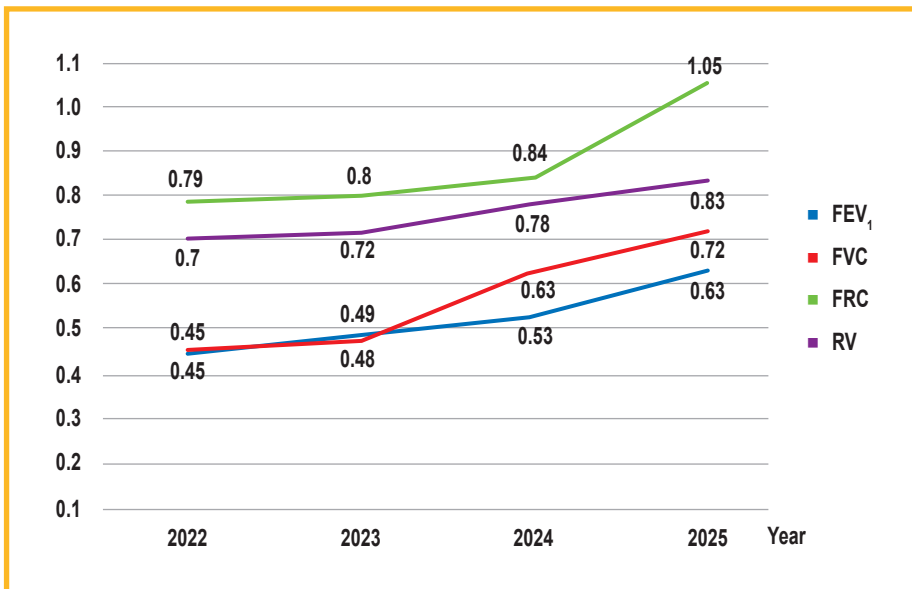


Figure 1. Changes in the functional indicators  
 Note: FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FRC, functional residual capacity; RV, residual volume.

Рис. 1. Динамика функциональных показателей

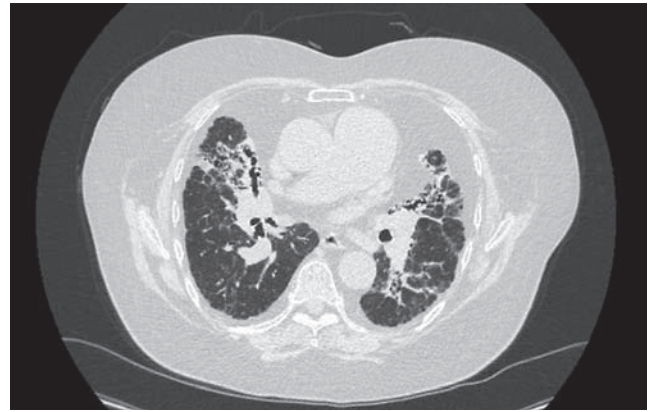
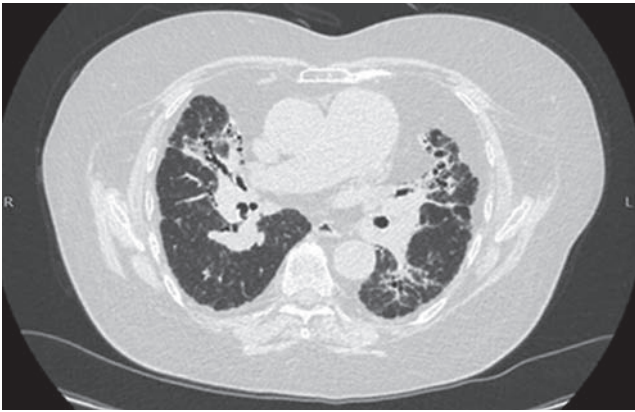


Figure 2. Computer tomography scan of the chest before antifibrotic therapy and after 12 months

Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки до начала антифибротической терапии и через 12 мес.

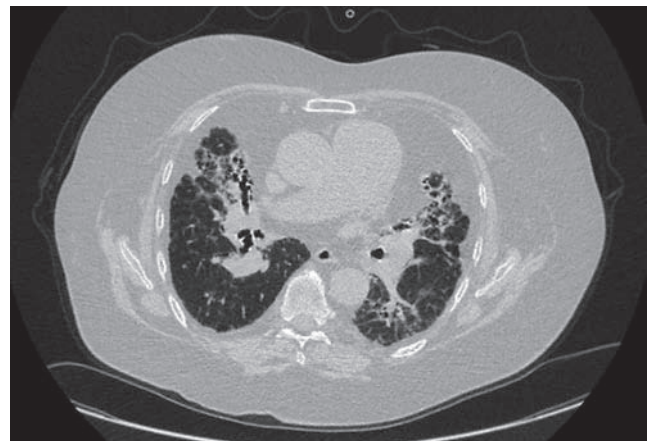
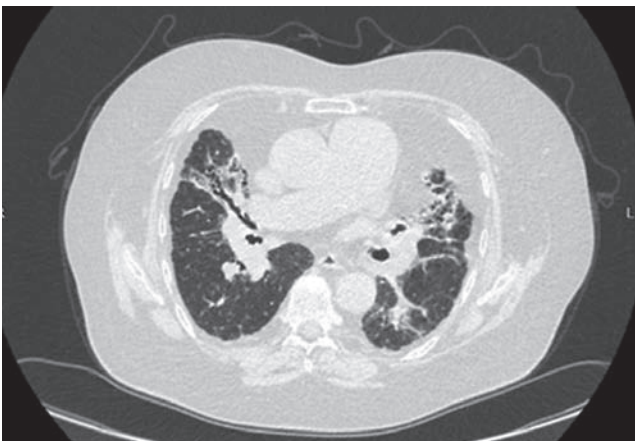


Figure 3. Computer tomography scan of the chest after 24 and 32 months of antifibrotic therapy

Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки на фоне антифибротической терапии через 24 и 32 мес.

nintedanib demonstrated efficacy in reducing the risk of progression of interstitial lung disease. However, no positive effect was observed with nintedanib in a group of patients with fibrotic sarcoidosis. There are isolated studies indicating a positive effect of antifibrotic therapy in fibrotic pulmonary sarcoidosis.

Due to the lack of data and small sample sizes in these studies, each case of this therapy in patients with fibrotic sarcoidosis is of particular interest.

In our observation, a slowdown in the progression of respiratory disorders was noted, as evidenced by greater in the distance achieved during the 6-Minute Walk Test.

A slower decline in pulmonary function was also observed, confirmed by the absence of decreases in FEV<sub>1</sub>, FVC, FRC, and RV. According to CT scans, there was no progression in the volume of pulmonary tissue fibrosis.

However, it is difficult to unambiguously interpret the positive trend in functional pulmonary parameters in the presence of persistent pulmonary fibrosis. Perhaps this is due to improved muscle strength, increased tolerance to physical activity, or easier performance of respiratory maneuvers during functional studies. It should also be noted that the patient experienced side effects during antifibrotic therapy with nintedanib, including nausea, diarrhea, and decreased appetite. These effects decreased with a temporary reduction in the dosage to 150 mg per day and did not require discontinuation of the drug.

## Conclusion

This report demonstrates the experience of using antifibrotic therapy with nintedanib in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. Antifibrotic therapy with nintedanib was effective and safe in fibrotic sarcoidosis over 32 months of use. During therapy, pulmonary function degradation slowed down and fibrotic changes in the lung tissue did not progress according to computed tomography. Long-term use of antifibrotic therapy was not accompanied by any severe adverse events. Further studies are necessary to determine the feasibility of antifibrotic therapy in fibrotic pulmonary sarcoidosis.

## References

- Bonham C.A., Streck M.E., Patterson K.C. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (5): 484–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000301.
- Kouranos V., Jacob J., Wells A.U. Severe sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (4): 715–726. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.012.
- Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Korsten P., Strohmayer K., Baughman R.P., Sweiss N.J. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.* 2016; 23 (2): 67–75. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000136.
- Lockstone H.E., Sanderson S., Kulakova N. et al. Gene set analysis of lung samples provides insight into pathogenesis of progressive, fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (12): 136775. DOI: 10.1164/rccm.200912-1855OC.
- Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 898–909. DOI: 10.1183/13993003.01209-2015.
- Patterson K.C., Streck M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (4): 362–370. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-069FR.
- Desai S.R., Sivarasan N., Johannson, K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (review). *Tuberc. Lung Dis.* 2024; 102 (3): 84–94. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94.
- Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (1): 36–52. DOI: 10.1055/s-2007-970332.
- 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.
- Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (6): 1040–1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
- Comes A., Sofia C., Richeldi L. Novel insights in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 478–484. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000893.
- 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.
- 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).
- Judson M.A. Antifibrotic drugs for pulmonary sarcoidosis: a treatment in search of an indication. *Respir. Med.* 2021; 180: 106371. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106371.
- Nunes H., Brilllet P.Y., Bernaudin J.F. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 199–212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011.

Received: November 26, 2025

Accepted for publication: April 30, 2026

## Литература

- Bonham C.A., Streck M.E., Patterson K.C. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (5): 484–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000301.
- Kouranos V., Jacob J., Wells A.U. Severe sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (4): 715–726. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.012.
- Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Korsten P., Strohmayer K., Baughman R.P., Sweiss N.J. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.* 2016; 23 (2): 67–75. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000136.
- Lockstone H.E., Sanderson S., Kulakova N. et al. Gene set analysis of lung samples provides insight into pathogenesis of progressive, fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (12): 136775. DOI: 10.1164/rccm.200912-1855OC.
- Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 898–909. DOI: 10.1183/13993003.01209-2015.
- Patterson K.C., Streck M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (4): 362–370. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-069FR.
- Desai S.R., Sivarasan N., Johannson, K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (review). *Tuberc. Lung Dis.* 2024; 102 (3): 84–94. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94.
- Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (1): 36–52. DOI: 10.1055/s-2007-970332.
- 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.
- Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (6): 1040–1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
- Comes A., Sofia C., Richeldi L. Novel insights in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 478–484. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000893.
- 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.
- 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.

16. Judson M.A. Antifibrotic drugs for pulmonary sarcoidosis: a treatment in search of an indication. *Respir. Med.* 2021; 180: 106371. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106371.

17. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 199–212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011.

Поступила: 26.11.25  
Принята к печати: 30.04.26

#### Authors Information / Информация об авторах

**Irina Yu. Mukatova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (701) 535-96-79; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

**Мукатова Ирина Юрьевна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-96-79; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

**Aurini S. Serikova**, PhD student of Department of Internal Illnesses № 3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (778) 724-54-70; e-mail: auriniserikova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>)

**Серикова Аурини Сериковна** – аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (778) 724-54-70; e-mail: auriniserikova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>)

**Aleksandr A. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology 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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Визель Александр Андреевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии 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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

#### Authors Contribution

**Mukatova I.Yu.** – idea of the article, significant contribution to collection and interpretation of the data, making significant edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

**Serikova A.S.** – significant contribution to collection and analysis of the data and interpreting the results, significant contribution to writing the article, editing, approving the final version of the manuscript

**Vizel A.A.** – idea of the article, significant contribution to the concept of the study, formalizing the task, data analysis, interpreting the results and writing the article, making significant edits, approving the final version of the manuscript

All authors made a significant contribution to the 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.

#### Участие авторов


**Мукатова И.Ю.** – идея статьи, значительный вклад в сбор и интерпретацию данных, существенное редактирование рукописи с целью повышения научной ценности, утверждение окончательной версии рукописи

**Серикова А.С.** – значительный вклад в сбор и анализ данных, интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи и редактирование, утверждение окончательной версии рукописи

**Визель А.А.** – идея статьи, значительный вклад в разработку концепции исследования, постановку задач, анализ данных, интерпретацию результатов и написание статьи, редактирование, утверждение окончательной версии рукописи

Все авторы внесли значительный вклад в анализ и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант перед публикацией и несут ответственность за целостность всех частей работы.

# Возможности применения препарата гексапептида сукцината в фармакотерапии заболеваний органов дыхания: резолюция Совета экспертов\*

*С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, В.Н.Антонов<sup>2</sup>, А.А.Визель<sup>3</sup>, Н.С.Гыргешкинова<sup>4</sup>, И.В.Демко<sup>5</sup>, М.Ф.Киняйкин<sup>6,7</sup>, Л.С.Козырева<sup>8</sup>, Н.Э.Костина<sup>9</sup>, З.М.Мержоева<sup>1</sup>, О.А.Мещерякова<sup>10,11</sup>, Н.Г.Мирицхулава<sup>12</sup>, Г.И.Моховиков<sup>13</sup>, Д.В.Петрова<sup>14</sup>, Л.В.Поваляева<sup>15,16</sup>, О.Ю.Позднякова<sup>17</sup>, С.В.Симолайтес<sup>18</sup>, А.В.Тетенева<sup>19,20</sup>, И.Н.Трофименко<sup>21</sup>, В.Д.Федотов<sup>22,23</sup>, Н.А.Царева<sup>1,24</sup> , В.В.Цома<sup>25,26</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 образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан: 450015, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Запотоцкого, 37
- <sup>5</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>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 2
- <sup>7</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Россия, Приморский край, Владивосток, ул. Алеутская, 57
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3
- <sup>9</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области: 394066, Россия, Воронеж, Московский просп., 151
- <sup>10</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П.Курбатова» Министерства здравоохранения Кузбасса: 654057, Россия, Новокузнецк, просп. Бардина, 28
- <sup>11</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кемеровская клиническая районная больница имени Б.В.Батиевского» Министерства здравоохранения Кузбасса: 650002, Россия, Кемерово, пр. Шахтеров, 113
- <sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан 6, корп. 2
- <sup>13</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» Министерства здравоохранения Республики Карелия: 185019, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3
- <sup>14</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Алтайского края: 656045, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
- <sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89
- <sup>16</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, 125
- <sup>17</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 355017, Ставрополь, Россия, ул. Пушкина, 1А, корп. 20
- <sup>18</sup> Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Липецкой области: 398042, Россия, Липецк, ул. Московская, 6А

\* Совет экспертов состоялся 26.02.26 в Москве. В Совет экспертов под председательством академика Российской академии наук С.Н.Авдеева вошли: В.Н.Антонов, А.А.Визель, Н.С.Гыргешкинова, И.В.Демко, М.Ф.Киняйкин, Л.С.Козырева, Н.Э.Костина, З.М.Мержоева, О.А.Мещерякова, Н.Г.Мирицхулава, Г.И.Моховиков, Д.В.Петрова, Л.В.Поваляева, О.Ю.Позднякова, С.В.Симолайтес, А.В.Тетенева, И.Н.Трофименко, В.Д.Федотов, Н.А.Царева, В.В.Цома.

- <sup>19</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2
- <sup>20</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» Департамента здравоохранения Томской области: 634040, Россия, Томск, ул. Белы Куна, 3
- <sup>21</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>22</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- <sup>23</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20
- <sup>24</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- <sup>25</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400066, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1
- <sup>26</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1» Комитета здравоохранения Волгоградской области: 400081, Россия, Волгоград, ул. Ангарская, 13

### Резюме

Расширение арсенала методов лечения внебольничной пневмонии (ВП) является как никогда актуальным. Необходимы препараты с выраженными противовоспалительными, антиоксидантными и регенерирующими свойствами, способствующие в составе комплексной терапии предотвращению повреждений легких и минимизации потенциальных осложнений. **Целью** публикации резолюции Совета экспертов явилось обсуждение эффективности и безопасности препарата гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо) в терапии заболеланий органов дыхания, в первую очередь ВП. Совет экспертов состоялся 26.02.26 в Москве под председательством д. м. н., профессора, академика Российской академии наук *С.Н.Авдеева*. **Результаты.** По результатам клинических исследований III фазы продемонстрированы следующие преимущества препарата гексапептида сукцинат: противовоспалительное, иммунорегулирующее, антиоксидантное, репаративное и органопротективное действие; быстрое снижение уровня провоспалительных цитокинов, ускорение клинического эффекта, сокращение сроков госпитализации, фармакоэкономическая целесообразность. **Заключение.** Согласно представленным данным обосновано включение препарата гексапептида сукцинат в клинические рекомендации по терапии ВП у взрослых.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, гексапептида сукцинат, Амбервин® Пульмо, «цитокиновый шторм», органопротекция.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Промомед».

© Авдеев С.Н. и соавт., 2026

Для цитирования: Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Визель А.А., Гыргешкина Н.С., Демко И.В., Киняйкин М.Ф., Козырева Л.С., Костина Н.Э., Мерзоева З.М., Мещерякова О.А., Мирсхулава Н.Г., Моховиков Г.И., Петрова Д.В., Поваляева Л.В., Позднякова О.Ю., Симоайтес С.В., Тетенева А.В., Трофименко И.Н., Федотов В.Д., Царева Н.А., Цома В.В. Возможности применения препарата гексапептида сукцината в фармакотерапии заболеланий органов дыхания: резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 538–545. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-538-545

## Potential of hexapeptide succinate in the pharmacotherapy of respiratory diseases: resolution of the Board of Experts\*

*Sergey N. Avdeev<sup>1</sup>, Vladimir N. Antonov<sup>2</sup>, Aleksandr A. Vizel<sup>3</sup>, Nadezhda S. Gyrgeshkinova<sup>4</sup>, Irina V. Demko<sup>5</sup>, Mikhail F. Kinyaikin<sup>6,7</sup>, Lilia S. Kozyreva<sup>8</sup>, Natalya E. Kostina<sup>9</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Olga A. Meshcheryakova<sup>10,11</sup>, Nona G. Mirtskhulava<sup>12</sup>, Gennady I. Mokhovikov<sup>13</sup>, Dina V. Petrova<sup>14</sup>, Lyudmila V. Povalyaeva<sup>15,16</sup>, Oksana Y. Pozdnyakova<sup>17</sup>, Svetlana V. Simonaitytes<sup>18</sup>, Anna V. Teteneva<sup>19,20</sup>, Irina N. Trofimenko<sup>21</sup>, Vasily D. Fedotov<sup>22,23</sup>, Natalya A. Tsareva<sup>1,24</sup> ✉, Vera V. Tsoma<sup>25,26</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 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>3</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

\* The Expert Council was held on February 26, 2026 in Moscow. The Council of Experts, chaired by Academician of the Russian Academy of Sciences *S.N.Avdeev*, includes: *S.N.Avdeev, V.N.Antonov, A.A.Vizel, N.S.Gyrgeshkinova, I.V.Demko, M.F.Kinyaikin, L.S.Kozyreva, N.E.Kostina, Z.M.Merzhoeva, O.A.Meshcheryakova, N.G.Mirtskhulava, G.I.Mokhovikov, D.V.Petrova, L.V.Povalyaeva, O.Yu.Pozdnyakova, S.V.Simonaitytes, A.V.Teteneva, I.N.Trofimenko, V.D.Fedotov, N.A.Tsareva, V.V.Tsoma*.

- 4 State Budgetary Healthcare Institution “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital”, Healthcare Ministry of the Republic of Bashkortostan: ul. Zapototskogo 37, Ufa, 450015, Republic of Bashkortostan, Russia
- 5 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: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia
- 6 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: Primorskiy kray, Vladivostok, prosp. Ostryakova 2, 690002, Russia
- 7 State Budgetary Healthcare Institution “Primorsky Regional Clinical Hospital No.1”: ul. Aleutskaya 57, Primorskiy kray, Vladivostok, 690091, Russia
- 8 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia
- 9 Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, Ministry of Health of the Voronezh region: Moskovskiy prosp. 151, Voronezh, 394066, Russia
- 10 State Autonomous Healthcare Institution “Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P.Kurbatov”, Healthcare Ministry of Kuzbass: prosp. Bardina 28, Novokuznetsk, 654057, Russia
- 11 State Autonomous Healthcare Institution “Kemerovo Clinical District Hospital named after B.V.Batievskiy”, Healthcare Ministry of Kuzbass: prosp. Shakhterov 113, Kemerovo, 650002, Russia
- 12 State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.2”, Healthcare Ministry of Krasnodar region: Krasnyh Partizan 6, buld. 2, Krasnodar, 350012, Russia
- 13 State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “V.A.Baranov Republican Hospital”, Healthcare Ministry of Republic of Karelia: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Russia
- 14 Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of the Altai Territory: ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, 656045, Altayskiy kray, Russia
- 15 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
- 16 State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”: ul. Michurina 125, Samara, 443056, Russia
- 17 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “North Caucasus Federal University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Pushkina 1A, buld. 20, Stavropol, 355017, Russia
- 18 State Healthcare Institution “Lipetsk Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of the Lipetsk Region: ul. Moskovskaya 6A, Lipetsk, 398042, Russia
- 19 Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia
- 20 Regional State Budgetary Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit No.2”, Tomsk Region Healthcare Department: ul. Bely Kuna 3, Tomsk, 634040, Russia
- 21 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
- 22 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia
- 23 Federal Budgetary Institution of Science “Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhniy Novgorod, 603105, Russia
- 24 Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia
- 25 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400066, Russia
- 26 State Budgetary Healthcare Institution “Volgograd Regional Clinical Hospital No.1”, Healthcare Committee of the Volgograd Region: ul. Angarskaya 13, Volgograd, 400081, Russia

## Abstract

The expansion of available treatment methods for community-acquired pneumonia (CAP) is more relevant than ever. Drugs with pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and regenerating properties are needed to help prevent lung damage and minimize potential complications as part of complex therapy. **The purpose** of the publication of the resolution of the Board of Experts was to discuss the efficacy and safety of hexapeptide succinate (Amberwin® Pulmo) in the treatment of respiratory diseases, primarily CAP. The Board of Experts met on February 26, 2026 in Moscow under the chairmanship of the Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences S.N.Avdeev. **Results.** Phase III clinical trials demonstrated the following advantages of hexapeptide succinate: anti-inflammatory, immunoregulatory, antioxidant, reparative and organoprotective effects; rapid reduction in the level of pro-inflammatory cytokines, acceleration of clinical effect, reduction of hospitalization time, and cost-effectiveness. **Conclusion.** The data presented justify the inclusion of hexapeptide succinate in clinical guidelines for the treatment of CAP in adults.

**Key words:** community-acquired pneumonia, hexapeptide succinate, Amberwin® Pulmo, “cytokine storm”, organ-protective effect.

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

**Funding.** The article was prepared with the financial support of Promomed.

© Avdeev S.N. et al., 2026.

For citation: Avdeev S.N., Antonov V.N., Vizel A.A., Gyrgeshkinova N.S., Demko I.V., Kinyaikin M.F., Kozyreva L.S., Kostina N.E., Merzhoeva Z.M., Meshcheryakova O.A., Mirtskhulava N.G., Mokhovikov G.I., Petrova D.V., Povalyaeva L.V., Pozdnyakova O.Y., Simonaityte S.V., Teteneva A.V., Trofimenko I.N., Fedotov V.D., Tsareva N.A., Tsoma V.V. Potential of hexapeptide succinate in the pharmacotherapy of respiratory diseases: resolution of the Board of Experts. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 538–545 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-538-545

Болезни органов дыхания (БОД) занимают первую позицию в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации, составляя около 43,8–48 % всех случаев. Динамика роста заболеваемости БОД преимущественно обусловлена увеличением распространенности пневмоний и частотой выявления интестинальных и гнойно-деструктивных поражений легочной ткани [1].

Лидирующей причиной госпитализаций и смертности от БОД как в России, так и за рубежом является внебольничная пневмония (ВП), на долю которой приходится 43,7 % всех смертельных исходов, ассоциированных с респираторными заболеваниями. При ВП существенно увеличиваются долгосрочные риски инвалидизации, формирования хронических БОД и сердечно-сосудистой системы, что также влечет за собой значительное экономическое бремя как для пациентов, так и для здравоохранения и подтверждает статус ВП в качестве критической медико-социальной проблемы [2–4].

Одним из наиболее опасных осложнений ВП является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), частота развития которого при тяжелом течении превышает 20 %. Несмотря на совершенствование методов респираторной поддержки, ОРДС характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом с уровнем летальности от 30 до 50 % [2–4], что наряду с возрастающей резистентностью к антибактериальным препаратам и неэффективностью стандартных схем диктует необходимость поиска новых векторов в лечении ВП и их осложнений.

В рамках поиска возможностей повышения эффективности терапии ВП 26.02.26 в Москве состоялся Совет экспертов, итогом которого явилась резолюция по обновлению клинических рекомендаций по лечению ВП. В совещании под председательством д. м. н., профессора, академика Российской академии наук, заведующего кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) С.Н. Авдеева приняли участие ведущие эксперты и главные специалисты регионов Российской Федерации в области пульмонологии и смежных специальностей.

Экспертами проведен всесторонний анализ современных терапевтических стратегий и методов профилактики осложнений ВП. Особое внимание было уделено результатам клинических исследований

III фазы по применению препарата гексапептида сукцинат (Амбервин® Пульмо). По данным исследования не только подтверждены его высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности, но и обозначены новые горизонты его применения в терапии широкого спектра патологий.

В ходе обсуждения было отмечено, что в современной клинической практике одним из важнейших факторов становится коморбидный профиль пациента, который выступает в роли триггера патологического каскада, приводящего к цитокиновой дисрегуляции и критическим осложнениям, включая ОРДС. Персистирующее воспаление способно сохраняться даже после клинического улучшения, что связано с отдаленными осложнениями и повышением долгосрочной смертности [1–5]. Своевременная антибактериальная терапия сохраняет статус «золотого стандарта», но ее традиционные протоколы в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными для купирования нарастающей системной воспалительной реакции.

В выступлениях экспертов подчеркивалась актуальность назначения патогенетической терапии, направленной на регуляцию иммунного ответа для обеспечения более надежного прогноза и стабилизации пациента. Особую важность это приобретает в связи с тем, что применение системных глюкокортикостероидов и антицитокиновых препаратов сопряжено с риском иммуносупрессии, вторичных инфекций и ухудшения прогноза у иммунокомпрометированных больных.

В качестве еще одного важного аспекта терапии обсуждалась необходимость органопротекции, поддержания микроциркуляции и ускорения репаративных процессов в легочной ткани, поскольку именно эти факторы определяют долгосрочный прогноз и функциональное состояние дыхательной системы.

В свете обозначенных актуальных проблем в фармакотерапии ВП экспертами высоко оценены результаты применения препарата гексапептида сукцинат в рамках клинического исследования III фазы.

Препарат гексапептида сукцинат (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат) обладает уникальным комплексом фармакологических эффектов:

- противовоспалительным;
- иммунорегулирующим;
- антиоксидантным;
- репаративным;
- органопротективным действием.

При воздействии препарата наблюдается эффективное снижение уровней провоспалительных цито-

кинов (интерлейкинов (IL)-1, IL-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , белка группы ядерных негистоновых белков HMG (*High-Mobility Group protein B1* – HMGB1), торможение развития «цитокинового шторма», увеличение содержания противовоспалительного IL-10, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), быстрое уменьшение клинических и лабораторных признаков воспаления\*\* [6–8].

По данным клинического исследования препарата гексапептида сукцинат продемонстрирована клиническая эффективность, превосходящая таковую у пациентов группы сравнения, включая коморбидных больных\*\* [7]. Уже на 3-й день терапии отмечалось стойкое облегчение симптоматики (кашель, выделение мокроты, слабость, озноб и др.), нормализация температуры, повышение уровня кислорода в крови (SpO<sub>2</sub>), быстрое снижение уровня С-реактивного белка, что указывает на быстрый эффект против воспалительного каскада\*\* [7].

Отдельно был рассмотрен вопрос времени старта патогенетической терапии. По мнению экспертов, оптимальным является максимально раннее назначение препарата гексапептида сукцинат с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, т. к. в случае отсрочки противовоспалительной терапии может значительно снизиться эффективность лечения и увеличиться риск осложнений, в т. ч. у пожилых и коморбидных пациентов.

При обсуждении возможностей применения препарата гексапептида сукцинат участниками совещания отмечены наиболее перспективные области для дальнейшего изучения и назначения препарата. В качестве приоритетных направлений выделена терапия обострений хронической обструктивной болезни легких, лечение последствий острого нарушения кровообращения и комплексное лечение панкреатита. Эти сферы станут ключевыми для дальнейших исследований и внедрения препарата в практику [9].

**По итогам совещания Совета экспертов сделаны следующие выводы и даны практические рекомендации:**

1. В силу текущей эпидемиологической и клинической ситуации требуется расширение арсенала патогенетических средств для повышения эффективности лечения, снижения частоты осложнений и уменьшения длительности госпитализации при терапии ВП.

2. При назначении препарата гексапептида сукцинат повышается общая эффективность лечения и увеличивается скорость достижения клинического эффекта в комплексной терапии ВП, его применение фармакоэкономически целесообразно и обеспечивает оптимизацию ресурсов системы здравоохранения.

3. Введение в терапию препарата гексапептида сукцинат позволяет:

- достичь преимуществ в показателях ранней клинической эффективности (достоверно повысить долю пациентов, у которых достигнуто более раннее клиническое излечение);

- существенно ускорить наступление клинической стабильности, облегчения основных симптомов (кашель, одышка, интоксикация, астения и др.);
- достичь рационального и обоснованного сокращения курсов антибактериальной терапии без потери клинической эффективности, снижая риски резистентности к антибактериальным препаратам;
- уменьшить вероятность осложнений и понизить длительность госпитализации, что особенно актуально для коморбидных пациентов;
- обеспечить высокий стандарт безопасности и хорошую переносимость терапии, в т. ч. у пациентов с сопутствующими рисками.

4. Препарат гексапептида сукцинат Амбервин® Пульмо рекомендован к включению в клинические рекомендации по терапии ВП у взрослых и схемы комплексной терапии госпитализированных пациентов с ВП независимо от профиля коморбидности и тяжести сопутствующих заболеваний.

Оптимальное время начала терапии препаратом гексапептида сукцинат – сразу при поступлении в стационар, одновременно со стартом стандартного лечения.

## Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2025: статистический сборник. М.: Росстат; 2025. Доступно на: [https://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran\\_2025.pdf](https://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2025.pdf)
2. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–45. DOI: 10.17116/anaesthesiology202201162.
3. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
4. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации 2024 (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025; 1 (3): 6–18. DOI: 10.17116/respm202510316.
5. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Козлов И.А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом. *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (18): 19–28. Доступно на: <https://www.med-alpha.com/jour/article/view/680?ysclid=mpj8djkeu383346429>
6. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64 (12): 1062–1069. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.
7. Авдеев С.Н., Балыкова Л.А., Чудиновских Т.И. и др. Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцината у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 814–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831.
8. Омарова Х.Г., Пшеничная Н.Ю., Горелов А.В., Шербакова В.С., Заславская К.Я., Белый П.А., Таганов А.В. Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопroteкции при различных заболеваниях. *Фармация и фармакология*. 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349.

Поступила: 06.05.26

Принята к печати: 19.05.26

\*\* Отчет о результатах клинического исследования Амбервин® Пульмо от 04.07.25. Внутренние данные компании Промомед.

## References

1. Federal State Statistics Service. [Health care in Russia. 2025: statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2025. Available at: [https://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran\\_2025.pdf](https://www.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2025.pdf) (in Russian).
2. Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z. et al. [Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2022; (1): 6–45. DOI: 10.17116/anaesthesiology202201162 (in Russian).
3. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
4. Avdeev S.N., Dekhnichev A.V., Zaitsev A.A. et al. [Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines 2024 (short version)]. *Respiratornaya meditsina*. 2025; 1 (3): 6–18. DOI: 10.17116/respmed202510316 (in Russian).
5. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Kozlov I.A. [Correction of hemodynamics in severe community-acquired pneumonia, complicated by acute respiratory distress syndrome]. *Meditinskiy alfavit*. 2018; 2 (18): 19–28. Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/680?ysclid=mpf8djkeu383346429> (in Russian).
6. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64 (12): 1062–1069. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.
7. Avdeev S.N., Balykova L.A., Chudinovskikh T.I. et al. [Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 814–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831.
8. Omarova Kh.G., Pshenichnaya N.Yu., Gorelov A.V. et al. [Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349 (in Russian).

Received: May 06, 2026

Accepted for publication: May 19, 2026

## Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пулмонология»; 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 пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**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-код: 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-code: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии 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-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology 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-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Гыргешкинова Надежда Сергеевна** — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная боль-

ница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (347) 246-13-37; e-mail: [nadya-uude@yandex.ru](mailto:nadya-uude@yandex.ru)  
**Nadezhda S. Gyrgeshkinova**, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, State Budgetary Healthcare Institution “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital”, Healthcare Ministry of the Republic of Bashkortostan; tel.: (347) 246-13-37; [nadya-uude@yandex.ru](mailto:nadya-uude@yandex.ru)

**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; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (Author ID: 608300; Researcher ID: O-9740-2015; 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.Voino-Yasenskiy” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (Author ID: 608300; Researcher ID: O-9740-2015; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Книпякин Михаил Федорович** — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий Краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская крайняя клиническая больница № 1»; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: [589014@bk.ru](mailto:589014@bk.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

**Mikhail F. Kniptakin**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Health care Ministry of Russia; Head of the Regional Pulmonary Center, State Budgetary Healthcare Institution “Primorsky Regional Clinical Hospital No.1”; tel.: (423) 240-08-46; e-mail: [589014@bk.ru](mailto:589014@bk.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

**Козырева Лилия Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования, заведующая отделением пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 414-22-96; e-mail: [liliko.65@mail.ru](mailto:liliko.65@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

**Liliya S. Kozyreva**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice with a Geriatrics Course, Institute of Additional Professional Education, Head of the Department of Pulmonology at the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist, Ministry of Health of

the Republic of Bashkortostan; tel.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

**Костина Наталья Эдуардовна** — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области; главный внештатный пульмонолог Воронежской области; тел.: (473) 222-73-38; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-код: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

**Natalia E. Kostina**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, Ministry of Health of the Voronezh region; Chief Pulmonologist of the Voronezh Region; tel.: (473) 222-73-38; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-code: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

**Мержоева Замира Магомедовна** — к. м. н., начальник отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva\_z\_m@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Zamira M. Merzhoeva**, Candidate of Medicine, Head of the Department for Analysis of Personnel Policy and Monitoring of the Organization of Medical Care, National Medical Research Center for Pulmonology, 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva\_z\_m@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Мещерякова Ольга Александровна** — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П.Курбатова» Министерства здравоохранения Кузбасса; заместитель главного врача по медицинской части Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская клиническая районная больница имени Б.В.Батиевского» Министерства здравоохранения Кузбасса; главный внештатный пульмонолог комитета здравоохранения Кузбасса по Кемеровской области; тел.: (905) 074-96-44; e-mail: nkz-gkb1@kuzdrav.ru

**Olga A. Meshcheryakova**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Autonomous Healthcare Institution “Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P.Kurbatov”, Healthcare Ministry of Kuzbass; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Autonomous Healthcare Institution “Kemerovo Clinical District Hospital named after B.V.Batievskiy”, Healthcare Ministry of Kuzbass; Chief Pulmonologist of the Kuzbass Healthcare Committee for the Kemerovo Region; tel.: (905) 074-96-44; e-mail: nkz-gkb1@kuzdrav.ru

**Мирихулава Нона Георгиевна** — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 222-00-02; e-mail: Nona.Mirtskhulava@mail.ru

**Nona G. Mirtskhulava**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.2”, Healthcare Ministry of Krasnodar region; tel.: (861) 222-00-02; e-mail: Nona.Mirtskhulava@mail.ru

**Моховиков Геннадий Иванович** — заведующий пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» Министерства здравоохранения Республики Карелия; тел.: (900) 463-86-10; e-mail: pulmonology@medicine.karelia.ru (SPIN-код: 6310-1907; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0041-293X>)

**Gennady I. Mkhovikov**, Head of Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “V.A.Baranov Republican Hospital”, Healthcare Ministry of Republic of Karelia; tel.: (900) 463-86-10; e-mail: pulmonology@medicine.karelia.ru (SPIN-code: 6310-1907; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0041-293X>)

**Петрова Дина Владимировна** — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Алтайского края; тел.: (3852) 689-684; e-mail: kkb@alt-hospital.ru

**Dina V. Petrova**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional

Clinical Hospital” Healthcare Ministry of the Altai Territory; tel.: (3852) 689-684; e-mail: kkb@alt-hospital.ru

**Поваляева Людмила Викторовна** — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-53; e-mail: povalyaeva8@rambler.ru (SPIN-код: 6308-6998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

**Lyudmila V. Povalyaeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor 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; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”; tel.: (846) 312-55-53; e-mail: povalyaeva8@rambler.ru (SPIN-code: 6308-6998; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

**Позднякова Оксана Юрьевна** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный пульмонолог Министерства здравоохранения Ставропольского края, главный специалист по общей врачебной практике Северо-Кавказского федерального округа; тел.: (8652) 35-25-76; e-mail: Oxana\_stav@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0208-7993>)

**Oksana Y. Pozdnyakova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology with a Course of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “North Caucasus Federal University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Stavropol Territory, Chief Specialist in General Medical Practice of the North Caucasus Federal District; tel.: (8652) 35-25-76; e-mail: Oxana\_stav@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0208-7993>)

**Симонайтес Светлана Валентиновна** — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного учреждения здравоохранения «Липецкая областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Липецкой области; главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Липецкой области; тел.: (4742) 31-40-82; e-mail: simonaika@bk.ru

**Svetlana V. Simonaites**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Healthcare Institution “Lipetsk Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of the Lipetsk Region; Chief Freelance Pulmonologist of the Department of Health of the Lipetsk Region; tel.: (4742) 31-40-82; e-mail: simonaika@bk.ru

**Тетенева Анна Валентиновна** — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» Департамента здравоохранения Томской области; тел.: (3822) 64-44-65; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru (SPIN-код: 9472-4472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>)

**Anna V. Teteneva**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics with a course of therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for clinical and expert work, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit No.2”, Tomsk Region Healthcare Department; tel.: (3822) 64-44-65; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru (SPIN-code: 9472-4472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>)

**Трофименко Ирина Николаевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последилового 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 (SPIN-код: 9345-4572; Author ID: 636656; 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 — a 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 (SPIN-code: 9345-4572; Author ID: 636656; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

**Федотов Василий Дмитриевич** – к. м. н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; председатель Нижегородского регионального отделения Российского респираторного общества; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

**Vasily D. Fedotov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology” of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region; Chairman of the Nizhny Novgorod Regional Branch of the Russian Respiratory Society; tel.: (831) 422-20-00; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

**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 Intensive Care and Respiratory Failure Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

**Цома Вера Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог консультативной поликлиники Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1» Комитета здравоохранения Волгоградской области; главный внештатный специалист-пульмонолог Комитета здравоохранения Волгоградской области; тел.: (844) 297-42-53; e-mail: vera.tsoma@volgmed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>)

**Vera V. Tsoma**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Pulmonologist, Consultative Outpatient Clinic, State Budgetary Healthcare Institution “Volgograd Regional Clinical Hospital No.1”, Healthcare Committee of the Volgograd Region; Chief Consultant Pulmonologist of the Volgograd Region Health Committee; tel.: (844) 297-42-53; e-mail: vera.tsoma@volgmed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>)

#### Участие авторов

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

#### Authors Contribution

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the content of the article.

# АМБЕРВИН® Пульмо

Гексапептида (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина) сукцинат

ДЕЙСТВИЕ:



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ



ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕЕ



АНТИОКСИДАНТНОЕ

ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СХЕМЫ ТЕРАПИИ  
ВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ:



Улучшение  
состояния  
легких<sup>1</sup>



Нормализация  
показателей  
оксигенации<sup>1</sup>



Ускорение  
восстановления  
повседневной активности<sup>1</sup>

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ<sup>3</sup>:



ИНГАЛЯЦИОННО



ВНУТРИМЫШЕЧНО

Новая коронавирусная инфекция  
средне-тяжелого течения

В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ  
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ:



Быстрое  
клиническое  
излечение<sup>2</sup>



Сокращение  
пребывания  
в стационаре<sup>2</sup>



Высокий  
профиль  
безопасности<sup>2</sup>

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ<sup>3</sup>:



ИНГАЛЯЦИОННО

Внебольничная пневмония

Информация для работников здравоохранения. Перед применением ознакомьтесь с полной версией общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП). Краткая информация по препарату АМБЕРВИН® Пульмо на основании ОХЛП от 19.01.2026. Регистрационное удостоверение ЛП-№(010874)-(ПГ-РУ).  
**Общая информация о препарате:** Торговое наименование: АМБЕРВИН® Пульмо. **Действующее вещество:** тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат. **Фармакотерапевтическая группа:** другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы (код АТХ: R07AX)  
**Показания:** Препарат АМБЕРВИН® Пульмо показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет для: лечения внебольничной пневмонии в составе комплексной терапии; лечения новой коронавирусной инфекции среднетяжелого течения, в составе комплексной терапии вирусного поражения легких. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинату. Беременность. Период грудного вскармливания. **Режим введения и дозирования:** Внутримышечно: 1,16 мг 1 раз в сутки, курс 10 дней. Ингаляционно: 11,6 мг 1 раз в сутки с помощью небулайзера, курс 10 дней.  
Для приготовления растворов используйте только инструкции из официальной информации (раздел 6.6 инструкции). **Способ применения:** Внебольничная пневмония - ингаляционно. Новая коронавирусная инфекция среднетяжелого течения - внутримышечно; ингаляционно. **Побочные эффекты:** Возможные реакции: аллергические реакции, головокружение, нарушения зрительного восприятия, снижение артериального давления. Отмечены отдельные случаи: чувство жжения, дисгевзия, кашель, повышение уровня АЛТ и АСТ. **Хранение:** условия, срок годности. Хранить при температуре ниже 25 °С. В оригинальной упаковке. Срок годности — 3 года.

- В группе препарата АМБЕРВИН® Пульмо доля пациентов с клиническим излечением к Визиту 10 дню составила 54,81% (57/104), в группе плацебо – 36,08% (35/97).
- Среднее значение времени (в днях) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара в группе препарата АМБЕРВИН® Пульмо (Mean±SD) составило 2,54±0,89 дня, в группе плацебо (Mean±SD) 3,38±1,64 дня.
- В результате проведенного анализа не выявлено новых данных по безопасности препарата АМБЕРВИН® Пульмо (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), которые повлияли бы на изменение профиля безопасности препарата.<sup>2</sup>

1. Балькова Л.А. и др. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов. Фармация и фармакология. 2022;10(6):573-588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10- 6-573-588
2. Авдеев С.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцината у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование. Пульмонология. 2025; 35 (6): 814–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831
3. Общая характеристика лекарственного препарата Амбервин® Пульмо от 19.01.2026. Регистрационное удостоверение ЛП-№(010874)-(ПГ-РУ)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ООО «ПРОМОМЕД РУС»  
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1  
Телефон: +7 (495) 640 25 28  
Электронная почта: reception@promomed.pro

 **ПРОМОМЕД**  
Инновации в биофармацевтике

В редакцию журнала обратился читатель с вопросом о современной трактовке синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК). На вопрос отвечает главный редактор журнала *Александр Григорьевич Чучалин*.

В предлагаемом ответе содержится информация как об идиопатической, врожденной форме СППК, так и о вторичном СППК. С учетом значительного объема информации в текущем номере журнала представлено описание идиопатической формы синдрома, а в следующем выпуске (№ 4 / 2026) будет рассмотрена вторичная форма СППК. Обе формы СППК объединяет клиническое наблюдение, представленное *Н.О.Крюковой* и соавт.

Идиопатическая первичная врожденная форма синдрома повышенной проницаемости капилляров (СППК) впервые была описана *B. Clarkson et al.* [см. литературный источник]. В литературе можно встретить описание клинических наблюдений, которые трактовались как болезнь Кларксона (*Clarkson's disease*), при этом подчеркивалась роль моноклональной гаммапатии.

Итак, СППК относится к числу редких патологических состояний, четкого представления о его распространенности нет. Однако синдром рассматривается как жизнеугрожающее патологическое состояние, о чем свидетельствуют гипотония, отечный синдром и системная дисфункция эндотелия, приводящая к функциональным нарушениям критически важных органов и систем человеческого организма. Предполагается, что существует врожденная предрасположенность к повышенной проницаемости капилляров, при этом данные о Менделевском типе наследования отсутствуют.

Основным патофизиологическим механизмом СППК является депонирование в интерстициальной ткани богатой белком жидкости. Этому процессу предшествует гиперцитокинемия, с которой связывается повышенная проницаемость эндотелиального слоя капилляров. Контакты между эндотелиоцитами поддерживаются за счет VE-кадгеринов 2-го типа. Сигнальная система, функцией которой является регулирование взаимодействия между эндотелием и окружающими его клетками, нарушается при сниженной концентрации кадгерина, что и происходит при СППК. При рецидиве СППК в сыворотке крови у пациентов регистрируется повышенное содержание эндотелиального фактора роста сосудов, что косвенно свидетельствует о повреждении эндотелиоцитов. Подобный процесс происходит при лечении интерлейкином (IL-2).

Патогенетическую роль при развитии СППК играет дисбаланс во взаимодействии ангиопоэтина-2 и тирозинкиназного рецептора (TIE-2). Тирозинкиназный рецептор экспрессируется эндотелиоцитами, при повреждении которых происходит нарушение процесса фосфорилирования, что составляет основу нарушения взаимодействия ангиопоэтина с TIE-2. Эти молекулярно-биологические механизмы описаны

также при овариальной гиперстимуляции, при которой может развиваться СППК.

Другим маркером дисфункции эндотелия при СППК является повышение в сыворотке крови уровня медиаторов воспалительной реакции – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и лейкотриенов.

Клинической манифестации идиопатической формы СППК предшествует продромальная фаза. Факторами, предрасполагающими к развитию первичного идиопатического СППК, являются следующие:

- острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей;
- COVID-19;
- повышенная физическая нагрузка.

Следует подчеркнуть, что триггеры СППК, как правило, отсутствуют. Продромальный период болезни может протекать в течение нескольких дней и проявляется такими симптомами, как олигурия и общая слабость, развивается отечный синдром, описаны синкопальные состояния, немотивированная боль в животе, миалгии, полидипсия, резкое повышение массы тела более чем на 5 кг. Однако следует подчеркнуть, что клинические признаки продромальной фазы СППК, как правило, стерты, в то время как экстравазкулярная фаза протекает всегда внезапно и имеет жизнеугрожающий характер. Наиболее характерными проявлениями этой фазы СППК являются гиповолемия, отечный синдром и дисфункция жизненно важных органов (сердце, легкие, почки).

Первыми признаками клинической картины СППК являются гемодинамические параметры – гиповолемия и гипотензия, которые развиваются на фоне генерализованного отечного синдрома. Жидкость аккумулируется в брюшной и плевральных полостях, перикарде и часто протекает по типу анасарки. Следует обратить внимание на тот факт, что внутрисосудистая гиповолемия может протекать без признаков гипотензии. Гемодинамическая нестабильность усугубляется вентрикулярной дисфункцией отечного миокарда, что также играет важную роль в формировании гипотензии у лиц с СППК. Гиповолемия является причиной снижения давления в югулярных венах, сухости слизистой полости рта, которая сопровождается жаждой, а также коллапсом полой вены (*vena cava*), если нет признаков кардиогенного шока.

Отечный синдром развивается у 50 % больных, а его клинические проявления зависят от степени тяжести СППК. Тяжелая форма синдрома сопровождается развитием анасарки; типичным проявлением является развитие серозных отеков – плеврит, перикардит, изолированный асцит. Клиническая картина СППК может дополняться такими проявлениями, как острый тубулярный некроз почек, миалгии, энтеропатия, дисфункция печени. При лабораторной диагностике внимание следует обратить в первую очередь на гемоконцентрацию, что отличает СППК от других форм шока. Повышается гематокрит, увеличивается число нейтрофилов, при этом число тромбоцитов не возрастает, что имеет также диагностическое значение. Гематокрит может повышаться до 60 %, что свидетельствует о глубокой гиповолемии.

Патогенетическим маркером в диагностике СППК является гипоальбуминемия. Содержание альбумина в сыворотке крови может понижаться до 3 г / дл, в отдельных случаях регистрировались еще более низкие показатели – 1,7 г / дл. Таким образом, клиническая картина идиопатического первичного врожденного СППК характеризуется классической триадой симптомов:

- внезапное развитие гипотензии;
- гемоконцентрация;
- гипоальбуминемия, на фоне которой развивается генерализованный отеочный синдром.

Фаза разрешения СППК развивается так же внезапно, как и возникла. Начальным признаком положительного разрешения синдрома является снижение потребности в количестве вводимого внутривенно физиологического раствора и повышение концентрации альбумина в сыворотке крови.

В диагностическую программу СППК включены следующие анализы:

- расширенный анализ крови;
- определение коагуляционного статуса;
- ферменты печени;
- определение уровней тропонина, мозгового натрийуретического пептида (*Brain Natriuretic Peptide – BNP*), лактата;
- имидж-диагностика;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Дополнительно рекомендуется исследовать сывороточную триптазу, гормоны щитовидной железы, провести эхокардиографию и определить концентрацию ферритина в сыворотке крови для исключения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Учитывая тот факт, что более чем в 80 % случаев СППК возникает у лиц с зарегистрированной моноклональной гаммапатией, рекомендуется обязательно исключить белковую дискразию. В клинической практике рекомендуется также оценить параметры дисфункции печени и исследовать суточную мочу на предмет содержания белка. Эти исследования необходимы для исключения иной природы гипоальбуминемии, нежели СППК.

Дифференциальная диагностика СППК проводится с септическим шоком, надпочечниковым кризом, анафилаксией, кардиогенным шоком, микседемой и гемофагоцитарным лимфогистиоцитарным синдромом. При всех указанных заболеваниях может развиваться вторичный синдром повышенной капиллярной проницаемости, речь об этом пойдет во второй части ответа на поступившее в редакцию письмо с вопросом о современной трактовке СППК.

Целью лечения СППК в экстравазкулярной фазе, в первую очередь, является оценка депонирования жидкости и концентрации альбумина в сыворотке крови, а также других белков в интерстициальной ткани. Коррекция гиповолемии проводится путем определения объема внутривенного введения физиологического раствора. Неадекватное количество раствора, вводимого внутривенно, может стать причиной развития некардиогенного отека легких. Рекомендуется оценить водно-электролитный статус пациента, при этом необходимо изучить следующие показатели:

- характеристика отеочного синдрома (серозные отеки, анасарка, олигурия);
- общая масса тела;
- давление в югулярной вене;
- перфузия отдельных органов;
- уровень лактата;
- артериальное давление;
- кислотно-щелочной баланс;
- аккумуляция жидкости в плевральных полостях;
- диурез.

Одним словом, необходимо провести углубленное клиническое обследование больного с СППК. С учетом того, что данный синдром относится к числу жизнеугрожающих, диагностическая программа должна быть выполнена *ex tempore*. При внутривенном введении раствора следует придерживаться консервативной тактики. Кристаллоиды вводятся в дозе 30–45 мл / кг, т. е. 2–3 л. Критерием эффективности терапии является выход больного из гипотензии и увеличение диуреза. В случаях резистентности к вводимым кристаллоидам рекомендуется назначить коллоиды – 25%-ный альбумин из расчета 1,5 г / кг. При сохраняющейся гипотензии и низком диурезе назначают вазопрессоры и инотропы. Терапией резерва считается назначение стресс-доз глюкокортикостероидов и внутривенное введение иммуноглобулинов в пределах 15–20 г. В литературе также обсуждается применение экстракорпоральной гемоксигенации. В качестве превентивной терапии прибегают к систематическому введению иммуноглобулинов, однако доказательная база эффективности этого метода лечения отсутствует.

### Литературный источник / Reference

Clarkson B., Thompson D., Horwith M., Luckey E.N. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am. J. Med.* 1960; 29: 193–216. DOI: 10.1016/0002-9343(60)90018-8.

## Рецензия академика РАН, д. м. н., профессора А.Г.Чучалина на монографию С.Ю.Дворецкого и А.Л.Акопова «Практическое руководство по торакальной хирургии»

Critique Review by Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor A.G.Chuchalin of the monograph by S.Yu.Dvoretzky and A.L.Akopov “Practical Guide to Thoracic Surgery”



В 2026 г. издательством ГЭОТАР-Медиа выпущена монография С.Ю.Дворецкого и А.Л.Акопова «Практическое руководство по торакальной хирургии». Рецензентом издания выступил д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации А.В.Елькин. Авторский коллектив составили 13 ведущих специалистов неотложной медицины, оперативной хирургии, т. ч. детской, врачи-эндоскописты, онкологи, рентгенологи.

В течение последних 2 лет в жизни Российского респираторного общества произошли знаковые события. Так, в 2025 г. выпущено в свет 5-томное руководство по респираторной медицине. За последние 15 лет это уже 3-й выпуск, качественно отличающийся от предыдущих. Число авторов, которые приняли участие в подготовке и выпуске руководства, превысило 300 ученых, т. е. в процесс были вовлечены лучшие специалисты страны, объем руководства превысил 3 000 страниц. Таким образом, впервые в истории российской пульмонологии различные аспекты патологии дыхательной системы были представлены мак-

симально полно. Однако раздел «Торакальная хирургия» все же был представлен недостаточно подробно. Теперь эта ниша заполнена новым изданием «Практическое руководство по торакальной хирургии».

Уникальный труд С.Ю.Дворецкого и А.Л.Акопова соответствует не только самым высоким требованиям к инновационным проектам отечественной медицинской литературы, но и мировым стандартам. Авторам удалось гармонизировать научные знания в различных областях медицины. С большим интересом читаются разделы, посвященные различным аспектам становления и развития наших представлений об анатомии и физиологии респираторной медицины. Удивителен клинический опыт хирургов в различных отделах торакальной патологии. Авторы щедро делятся своим опытом как в диагностике, так и оперативной технике. Руководство имеет практическую направленность. Читатель может детально изучить наиболее распространенные болезни респираторной системы, поэтому руководство представляет интерес как для преподавателей, так и студентов. Далее в рецензии представлена квинтэссенция некоторых глав.

**Глава I** посвящена нескольким актуальным разделам респираторной системы. Хотелось бы привлечь внимание читателя к клинической анатомии дыхательной системы. Пионером в изучении и трактовке клинической анатомии в нашей стране является профессор А.Л.Акопов. Этот раздел написан на высоком профессиональном уровне и по своей выразительности может быть сравнен с известным изданием «Атлас анатомии человека» Frank Henry Netter (7-е издание). В этой главе также рассматриваются такие актуальные вопросы медицины, как микологические заболевания легочной паренхимы. Читатель может ознакомиться с опытом авторов по лечению пациентов с аспергиллезом и аспергилломами. Высокая компетенция авторов проявилась в клиническом разборе больной, страдающей сахарным диабетом, течение которого осложнилось некрозом легочной паренхимы вследствие мукормикоза.

Профессор А.Л.Акопов также является в нашей стране пионером-новатором в лечении мегабулл, возникающих при эмфизематозной дегенерации легочной ткани. Первая глава руководства хорошо иллюстрирована; читатель может изучить ход операций, просмотрев видеозаписи.

**Глава II** руководства посвящена заболеваниям трахеи. В России эта проблема разрабатывалась академиком *М.И.Перельманом*, однако в течение более 20 лет глубоких исследований по этой проблеме в нашей стране не проводилось. В настоящее время эта тема вновь стала актуальной в связи с проведением СВО. Например, при экстренной интубации военнослужащих по поводу острого респираторного дистресс-синдрома врачи сталкиваются со стенозом трахеи в отдаленном постинтубационном периоде. В этой главе рассматриваются не только проблемы, связанные со стенозом и рестенозом трахеи, но и трудности, возникшие при развитии трахеомегалии. Представлен уникальный собственный опыт по дивертикулам трахеи и крупных бронхов.

**Глава III** посвящена заболеваниям грудной клетки. Этот раздел недостаточно разработан как в педиатрической, так и в терапевтической практике. Данная проблема объединяет такие направления, как неонатология и геронтология, т. к. она часто относится к разделу эмбриопатий. Рассматривается современный подход к диагностике и хирургическому лечению воронкообразной грудной клетки и других аномалий. В этой же главе представлены данные по лечению больных с эмпиемой плевры. Это другая недостаточно развитая область отечественного практического здравоохранения. За последние несколько десятилетий данная проблема не рассматривалась ни в рамках научной, ни практической медицины. Четыре года назад выпущена монография совместно с профессором *Я.Н.Шойхетом* по проблеме болезней плевры. Следующим шагом, который позволит качественно улучшить ведение больного с эмпиемой плевры, является представленное руководство. Хотелось бы призвать отечественное врачебное сообщество повысить диагностический и лечебный потенциал в ведении пациентов с эмпиемой плевры.

**Глава V** посвящена патологии диафрагмы. Этот раздел следует рассматривать как инновационный, т. к. в отечественной литературе патологии диафрагмы практически не обсуждаются. В клинической практике очень важно оценить функциональное состояние как левого, так и правого купола диафрагмы, что дает возможность врачу выстроить лечебный алгоритм при лечении синдрома дыхательных расстройств. Дисфункция диафрагмы наблюдается у больных неврологического профиля, а ее роль в формировании синдрома дыхательной недостаточности при нервно-мышечных заболеваниях имеет патогенетическое значение. С большим интересом читается раздел по диагностике и лечению диафрагмальных грыж, что также имеет большое практическое значение.

**Глава VI** тесно связана с предыдущей главой, однако в ней также рассматриваются заболевания пи-

щевода и анализируется роль гастроэзофагальной рефлюксной болезни при патологии респираторной системы.

В некоторых главах представлена онкологическая тематика. Особенно хотелось бы выделить представленную авторами современную классификацию по такой актуальной проблеме, как рак легкого. Медицинская наука стремительно меняет подходы к лечению больных раком легкого. Определенный прогресс достигнут в разработке таргетной и иммунной терапии. В руководстве читатель найдет современную трактовку лечебного алгоритма рака легкого.

Завершается «Практическое руководство по торакальной хирургии» разделом, в котором представлен накопленный авторами опыт по лечению пораженных органов дыхания у пациентов с травматической болезнью. Данная тема особенно актуальна в связи с необходимостью лечения полученных военнослужащими минно-взрывных повреждений в условиях СВО, когда врачи сталкиваются с комбинированными повреждениями у раненных с травматической болезнью.

Хотелось бы привести историческую справку по первой успешной трансплантации легких. Успех был достигнут за счет слаженной работы гибридной команды врачей. В состав этой команды вошли врачи из Москвы, Санкт-Петербурга и Страсбурга. Каждый врач сыграл решающую роль в проведении билатеральной трансплантации легких. Реципиентом в этой операции явилась жительница Москвы, врач гинеколог-эндокринолог. По моему приглашению в этой операции принял участие профессор *Ж.Массар*, т. к. стало понятно, что российские торакальные хирурги на тот момент не были готовы к успешному проведению трансплантации. В действительности профессор *Ж.Массар* сыграл ключевую роль в момент проведения самой трансплантации. При вводном наркозе произошла первая остановка сердечной деятельности, профессор *Ж.Массар* восстановил сердечную деятельность с помощью прямого массажа. Ситуация повторилась при трансплантации легочных вен. Спустя более 18 лет после успешной билатеральной трансплантации легких хотелось бы отметить высокопрофессиональную работу анестезиолога, бронхолога, невролога и врачей-пульмонологов. Большую роль сыграли администрации больницы и Департамента здравоохранения города. Больная прожила полноценной жизнью более 9 лет, непосредственной причиной ее смерти явилось профузное легочное кровотечение.

Данная историческая справка лишь подчеркивает основные достоинства нового издания *С.Ю.Дворецкого* и *А.Л.Акопова* «Практическое руководство по торакальной хирургии», которое следует рассматривать как знаковое явление в обществе специалистов по респираторной медицине.

## Николай Антонович Дидковский. К 85-летию со дня рождения

### Nikolay A. Didkovskiy. To the 85<sup>th</sup> birthday



3 июля 2026 г. заслуженный врач Российской Федерации Николай Антонович Дидковский – д. м. н., профессор, заместитель главного редактора журнала «Пульмонология», заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М.Лопухина ФМБА» – отмечает 85 лет со дня рождения.

Николай Антонович родился 3 июля 1941 г. в Москве. По окончании в 1965 г. 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова работал терапевтом в Дорожной клинической больнице им. Н.А.Семашко, в 1968–1971 гг. занимал должность старшего лаборанта академической группы академика РАМН И.А.Кассирского.

После защиты кандидатской диссертации «Наследственные гемолитические анемии: талассемии и аномальные нестабильные гемоглобины», которая в дальнейшем составила основу монографии «Гемолитические анемии», Николай Антонович занял должность главного терапевта Московской железной дороги, в 1974–1985 гг. – ассистента кафедры внутренних болезней, в 1990–2002 гг. – профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого ММИ им. И.М.Сеченова. В 1984 г. защитил докторскую диссертацию «Наследственные формы хронических неспецифических заболеваний легких».

В 1990 г. в соавторстве с Л.И.Дворецким издана монография «Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких». С 1985 г. по настоящее время Н.А.Дидковский руководит лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М.Лопухина ФМБА».

Обладая неопределимым клиническим опытом диагностики и лечения больных с разнообразной патоло-

гией, Николай Антонович принадлежит к когорте интернистов широкого профиля. Его клиническая эрудиция и врачебная интуиция служат залогом принятия адекватных решений при проведении консилиумов, клинических разборов и повседневных обсуждениях сложных случаев.

Н.А.Дидковский внес существенный вклад в решение многих вопросов внутренней медицины, клинической гематологии, пульмонологии, иммунологии, разработал методы диагностики и лечения аспириновой формы бронхиальной астмы. Николай Антонович является автором более 350 публикаций в области терапии, гематологии, пульмонологии, иммунологии, клинической генетики.

Еще одним направлением научных интересов Н.А.Дидковского является изучение роли иммунных расстройств и инфекций в развитии заболеваний с когнитивными расстройствами, поддержании нейровоспаления, что важно для разработки новых способов диагностики и терапии. Не менее важными и перспективными являются исследования Н.А.Дидковского, направленные на выявление взаимосвязей когнитивных и иммунных расстройств при алкоголизме и поиск периферических иммунных маркеров нейровоспаления.

Активное участие Н.А.Дидковский принимал в подготовке высококвалифицированных научных кадров – под его руководством защищены 18 кандидатских диссертаций. Николай Антонович явился инициатором создания пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов, принимал активное участие в создании Всероссийского научного общества пульмонологов. В настоящее время Н.А.Дидковский является членом Общества клинических иммунологов России, Европейского респираторного общества, специализированного совета по защите диссертаций.

Следует отметить особую роль Н.А.Дидковского в становлении и развитии журнала «Пульмонология»: со времени выхода в 1990 г. его первого номера по настоящее время Николай Антонович является бессменным заместителем главного редактора, поддерживая высокий научный уровень принимаемых к публикации статей и реноме журнала.

*Коллектив ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М.Лопухина ФМБА», редакционная коллегия и редакция журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Николая Антоновича с Днем рождения и желают ему крепчайшего здоровья, активного долголетия, интересных планов и их успешной реализации!*

## Эльдар Хусеевич Анаев. К 60-летию со дня рождения

### Eldar Kh. Anaev. To the 60<sup>th</sup> birthday



17 мая отметил 60-летие со дня рождения д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Эльдар Хусеевич Анаев.

В 1990 г. Э.Х.Анаев окончил медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» по специальности «Лечебное дело», затем продолжил обучение на кафедре госпитальной терапии в клинической ординатуре по специальности «Внутренние болезни», очной аспирантуре по специальности «Пульмонология» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Под научным руководством академика РАН А.Г.Чучалина в 1996 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Морфофункциональная характеристика эозинофилов у больных бронхиальной астмой и ее связь с клинической картиной заболевания в процессе лечения», в 2005 г. — докторскую диссертацию «Неинвазивный метод (конденсат выдыхаемого воздуха) в диагностических и лечебных программах при заболеваниях органов дыхания».

С 1995 по 2017 гг. Эльдар Хусеевич занимал должности научного сотрудника, старшего, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела и ученого секретаря дирекции, ученого секретаря диссертационного совета по специальности «Пульмонология» НИИ пульмонологии ФМБА России. Стажировался в Университетской клинике г. Фрайбурга и клинике Шиллерхёе г. Штутгарта (Германия). С 2001 г. является единственным из России членом Германского общества врачей-пульмологов. В 1992–2019 гг. Эльдар Хусеевич работал врачом анестезиологом-реаниматологом отделения реанимации

и интенсивной терапии, врачом-пульмонологом ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ».

С 1993 г. Э.Х.Анаев ведет консультативный прием амбулаторных пациентов с заболеваниями органов дыхания. Благодаря Э.Х.Анаеву в клиническую практику внедрены неинвазивные методы диагностики и новые диагностические алгоритмы, мультидисциплинарный подход к ведению пациентов со сложной гетерогенной системной патологией, медикаментозные и аппаратные методы очищения дыхательных путей, новый метод генно-инженерной биологической терапии, большое внимание уделяется диагностике и лечению пациентов с эозинофильными заболеваниями легких и бронхоэктазами.

Э.Х.Анаев принял активное участие в подготовке первых отечественных клинических рекомендаций по бронхоэктазам у взрослых. Успешно совмещает преподавательскую деятельность с научной и лечебной работой; является автором патента РФ на изобретение «Способ прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого», автором и соавтором многочисленных монографий, таких как «Бронхиальная астма», «Мукоактивная терапия», «Респираторная медицина» и т. п., учебных пособий «Эозинофильные заболевания легких», «Бронхоэктазы у взрослых» и др., клинических протоколов лечения «Система поддержки принятия врачебных решений. Пульмонология», учебно-методических пособий, 230 отечественных и зарубежных публикаций. Под научным руководством Э.Х.Анаева подготовлены и защищены 4 кандидатские диссертации.

В начале пандемии COVID-19 Эльдар Хусеевич принимал участие в разработке программ повышения квалификации «Особенности лечения и ведения пациентов с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19» и «Принципы восстановительного лечения пациентов, перенесших вирусную пневмонию, вызванную COVID-19».

Заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач Кабардино-Балкарской Республики, Э.Х.Анаев награжден многочисленными почетными грамотами, является лауреатом премии «Лучшим врачам России “Призвание”» за проведение первой в истории России успешной билатеральной трансплантации легких (2009), победителем в номинации «Профессор года» в конкурсе «Преподаватель 2025 года» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

*Редколлегия, члены редакционного совета и редакция журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Эльдара Хусеевича с замечательной датой и желают крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и профессиональных успехов!*



**Михаил Львович Шулуток (1925–2004) – д. м. н., профессор, хирург-пульмонолог, ученый, педагог, участник Великой Отечественной войны, Почетный гражданин Екатеринбурга**

Михаил Львович Шулуток родился 29 сентября 1925 г. в Одессе в семье врачей-стоматологов. В 1941 г. по окончании 7 классов школы и рабочего факультета поступил на I курс Одесского государственного медицинского института, однако учебе помешала Великая Отечественная война: Михаил Львович был призван в ряды Красной армии, воевал в звании красноармейца.

В 1947 г. после переезда семьи в Казань будущий хирург окончил лечебно-профилактический факультет Казанского медицинского института. По окончании вуза М.Л. Шулуток поступил в аспирантуру на кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии Казанского медицинского института. В 1949 г. начал работать врачом-хирургом в Тюменской областной больнице, затем в Ханты-Мансийской окружной больнице.

В декабре 1952 г. по окончании курсов при Московском научно-исследовательском институте туберкулеза Михаил Львович занял должность заведующего легочно-хирургическим отделением Свердловского детского туберкулезного санатория № 1. В это же время им была подготовлена и защищена кандидатская диссертация на тему «Экстраплевральный пневмолиз в лечении кавернозных форм легочного туберкулеза у детей и подростков». В 1953 г. Михаил Львович начал оперировать в туберкулезном отделении для взрослых. В 1960 г. М.Л. Шулуток был назначен заведующим легочно-хирургическим отделением

Свердловского научно-исследовательского института туберкулеза.

В 1963 г. М.Л. Шулуток защитил докторскую диссертацию на тему «Опыт хирургического лечения туберкулеза легких у детей и подростков», в том же году ему было присвоено звание профессора.

В 1974–1989 гг. М.Л. Шулуток заведовал кафедрой туберкулеза Свердловского медицинского института, став организатором, консультантом-руководителем научно-практической работы Свердловского легочно-хирургического диспансера. Под его руководством был создан и успешно функционирует Областной центр специализированной пульмонологической помощи. В 1974–1993 гг. являлся главным пульмологом Свердловского областного отдела здравоохранения.

Профессор М.Л. Шулуток – выдающийся ученый, блестящий хирург-пульмонолог, им разработаны и внедрены в клиническую практику различные инструментальные методы диагностики бронхолегочных заболеваний, в т. ч. трахеобронхиальная и трансbronхиальная биопсия легких, фибробронхоскопия, новые методы органосохраняющих реконструктивных операций на бронхах и трахее. При его участии проводились рентгенологические, анатомохирургические и эндоскопические исследования, в т. ч. в ранее малодоступных отделах переднего и центрального средостения.

Многие годы профессор М.Л. Шулуток представлял Уральский регион во Всесоюзном обществе хирургов и фтизиатров. Оставив должность заведующего кафедрой туберкулеза в 1989 г., Михаил Львович продолжал работать профессором-консультантом кафедры, а также Свердловского межобластного пульмонологического центра и НИИ фтизиопульмонологии.

М.Л. Шулуток является автором более 200 научных работ, в т. ч. 8 монографий по диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза и важнейших бронхолегочных заболеваний. Помимо научных изданий, им опубликованы несколько научно-популярных книг, в т. ч. книга о хирургии «Дарующая жизнь», «Повержены, но не побеждены», «Записки старого хирурга». Под руководством профессора М.Л. Шулутока защищены 5 докторских и более 30 кандидатских диссертаций.

М.Л. Шулуток награжден медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «50 лет победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «Ветеран труда».

Михаил Львович Шулуток ушел из жизни в марте 2004 г. в возрасте 78 лет. Об этом замечательном враче и достойном человеке всегда будет напоминать здание Областного пульмонологического центра, а Екатеринбург всегда будет гордиться своим Почетным гражданином, изумительным хирургом, замечательным ученым, педагогом и писателем.

# НОВЫЙ ДЕНЬ В ТЕРАПИИ ИЛФ

**Авениум® Про** позволяет на **49%** замедлить прогрессирование идиопатического легочного фиброза<sup>1-4</sup>



Удобно дозируется: 150 мг 2 раза в день<sup>5</sup>



Не имеет риска лекарственных взаимодействий с индукторами изофермента CYP1A2 (омепразол)<sup>5</sup>



Не требует частого мониторинга печеночных показателей<sup>5</sup>



Не противопоказан при курении<sup>5</sup>



**Литература:** 1. Flaherty K.R. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019; 381:1718-1727.  
2. Richeldi L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2071-2082.  
3. Distler O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019; 380:2518-2528.  
4. Зырянов С.К. и др. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов. Пульмонология. 2017; 27 (6): 789-802.  
5. Общая характеристика лекарственного препарата Авениум® Про. Регистрационное удостоверение ЛП-№(012851)-(РГ-RU) от 18.12.2025.

РЕКЛАМА