

На правах рукописи

**Бекетов
Владимир Дмитриевич**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУРФАКТАНТНЫХ
ПРОТЕИНОВ А и D в СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ
и ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Научный руководитель:

Академик РАН, д.м.н.,
профессор, заведующий
кафедрой внутренних болезней
факультета фундаментальной
медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

Мухин Николай Алексеевич

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Бабанов Сергей Анатольевич

д.м.н., доцент, главный пульмонолог Министерства обороны России, главный пульмонолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Зайцев Андрей

Алексеевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится «__» _____ 2019 года в ____ на заседании диссертационного совета Д 999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

Автореферат разослан «__» _____ 201__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) широко распространены среди лиц преимущественно трудоспособного возраста. Эта гетерогенная группа заболеваний представлена идиопатическим легочным фиброзом, экзогенным фиброзирующим альвеолитом, саркоидозом, гистиоцитозом Х, альвеолярным протеинозом, некротизирующими легочными васкулитами в рамках системных заболеваний [Чучалин А.Г., 2016, Авдеев С.Н., 2015, Илькович М.М., 2014, Шмелев Е.И., 2003, Ramachandraiah V. et al, 2017]. Клинической особенностью, объединяющей эти нозологии, является их хроническое прогрессирующее течение с достаточно быстрым формированием дыхательной недостаточности. Морфологическим субстратом прогрессирования является воспаление, охватывающее различные структурные элементы респираторного тракта, легочного интерстиция, что в итоге приводит к формированию легочного фиброза и дыхательной недостаточности. Эпидемиологической особенностью ИБЛ является их поздняя диагностика, как правило, на стадиях активного распространенного воспаления и дебюта необратимого фиброзирующего процесса, с достаточно быстрым развитием терминального фиброза, сопровождающегося вторичной легочной гипертензией, дыхательной недостаточностью высоких градаций, что нередко определяет необходимость трансплантации легких [Овчаренко С.И., 2004, Визель А.А., 2016, Цветкова О.А., 2017].

Сложность оценки активности ИБЛ объясняется скудностью клинической картины в начальной стадии заболевания, на которой отсутствуют как рентгенологические, так и лабораторные характерные маркеры активности процесса, отсутствием патогномичных признаков для развернутых, прогрессирующих стадий. Это во многом является результатом до конца не изученного патогенеза процессов фиброзирования, механизмов трансформации острых форм альвеолитов в хронические.

В настоящее время считается, что инициальным звеном ИБЛ является альвеолит, с первичным воспалением на территории альвеоло-гематического барьера. Ряд механизмов способствует хроническому течению воспаления в альвеолоцитах, активации воспалительно-склеротических реакций в интерстиции лёгкого, что приводит к развитию и прогрессированию фиброза, терминальному ремоделированию легочной ткани с образованием деструктивного пневмофиброза и формированием дыхательной недостаточности [Чучалин А.Г., 2016].

Данные об участии медиаторов альвеолярного происхождения в прогрессировании ИБЛ носят несистематизированный характер. По-прежнему остается открытым вопрос о роли факторов, контролирующих развитие воспаления и фиброза. Активность биологических маркеров альвеолита и фиброза, их связь с клиническими и рентгенологическими параметрами прогрессирования заболеваний лёгких на различных стадиях ИБЛ остаются до конца неясными.

Уточнение значения маркёров альвеолита и фиброза в прогрессировании ИБЛ является актуальным, т.к. позволит раскрыть новые перспективы в ранней диагностике, лечении этих заболеваний и оценке их прогноза.

Цель

Определить клиническое значение биомаркеров SP-A и SP-D в оценке активности идиопатического легочного фиброза и саркоидоза лёгких.

Задачи

1. У больных с различными вариантами ИБЛ исследовать содержание в крови маркёров повреждения легочной ткани сурфактантных протеинов А (SP-A) и D (SP-D).
2. Изучить соотношение SP-A и SP-D с рентгенологическими и морфологическими стадиями ИЛФ и саркоидоза.
3. Выделить особенности изменения активности ангиотензин превращающего фермента (АПФ) в крови у больных ИЛФ и саркоидозом.
4. Провести сопоставление уровней SP-A и SP-D с активностью АПФ в крови больных ИЛФ и саркоидозом.
5. Определить влияние внелегочных поражений на течение ИЛФ, саркоидоза и соотнести полученные данные с показателями биомаркеров SP-A и SP-D.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике на основании изучения основных форм интерстициальных болезней легких установлена связь сурфактантных сывороточных протеинов А и D с рентгенологическими и морфологическими стадиями ИЛФ, саркоидоза, а также показано, что сурфактантный протеин А преимущественно отражает стадию воспаления, а сурфактантный протеин D – стадию формирования и прогрессирования фиброза.

Впервые проведено сопоставление уровней SP-A и SP-D с активностью АПФ в крови больных ИЛФ и саркоидозом на стадиях альвеолита и прогрессирующего легочного фиброза, продемонстрирована прямая корреляция роста SP-A с повышением активности АПФ, обратная связь между увеличением в крови SP-D и снижением активности АПФ в сыворотке крови.

Впервые отмечена более высокая степень выраженности стадии альвеолита у больных с ИЛФ и саркоидозом, имеющих внелегочные проявления, что характеризуется более высокими сывороточными значениями SP-A.

Практическая значимость

Установлено, что концентрации SP-A и SP-D в крови отражают наличие активности воспалительного процесса (альвеолита), а также риск развития и прогрессирования фиброза лёгких у больных ИЛФ и саркоидозом.

На основании полученных результатов показано значение сурфактантных протеинов А и D для оценки прогноза течения ИЛФ и саркоидоза, в том числе с учетом рентгенологических стадий заболеваний.

Серологические показатели SP-A и SP-D могут быть включены в комплексное, в том числе динамическое обследование больных ИБЛ с целью прогнозирования развития у них дыхательной недостаточности.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ИЛФ и саркоидозом выявляется повышение сывороточных значений сурфактантных протеинов А и D в зависимости от стадии легочного процесса.
2. Выраженность респираторной дисфункции нарастает по мере прогрессирования фиброза и отражается изменением сывороточных показателей SP-A, SP-D, выявленные корреляции между сурфактантными протеинами и активностью АПФ отражают активность гранулематозного воспаления у больных саркоидозом.

3. Установлена зависимость между наличием активности ИБЛ (по данным компьютернотомографического, морфологического исследования) и концентрациями в крови SP-A, SP-D.
4. Выявлены корреляции между наличием внелегочных поражений и активностью альвеолита, риском прогрессирования легочного фиброза.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 21.12. 2017 г. на совместном заседании кафедры внутренних болезней ФФМ ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова и кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и врачей УКБ №3 (Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний имени академика Е. М. Тареева).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач, их теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты используются в работе пульмонологического, ревматологического и терапевтического отделений УКБ №3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних болезней МГУ им. М. В. Ломоносова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 61 таблицу, 22 рисунка. Список литературы содержит 278 источников, из них 78 отечественных.

База проведения

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

С искренней благодарностью за постоянное внимание, наставления, всестороннюю поддержку автор чтит память учителя и научного руководителя академика РАН Н.А. Мухина. Автор выражает признательность проф. С.В. Моисееву, проф.

Поповой Е.Н., проф. Л.А. Стрижакову, доц. Т.Н. Красновой, доц. М.В. Тарановой, доц. С.В. Гуляеву, доц. Лебедевой М.В., асс. В.В. Краевой, асс. И.Б. Бондаренко и главному врачу клиники В.В. Панасюку, а также коллективу врачей и медицинских сестер клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева за помощь в работе над научным исследованием.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

1. Характеристика больных

В исследование включен 81 пациент с интерстициальными болезнями легких: 28 мужчин и 52 женщины в возрасте от 23 до 73 лет, средний возраст составил $48,5 \pm 14,6$ лет. 40 с идиопатическим легочным фиброзом - ИЛФ, 41 с саркоидозом. Контрольную группу составили 20 человек, сопоставимые по возрасту ($45,1 \pm 15,1$ лет) с обследованными пациентами, проходившими диспансерное обследование и признанные здоровыми. Были сформированы 2 группы: 1-я – больные ИЛФ, 2-я – больные саркоидозом, из которых выделены две подгруппы: I – больные с альвеолитом, II – с прогрессирующим легочным фиброзом (рис.1)

Рисунок 1. Распределение больных по группам и подгруппам (n=81)



Диагноз ИБЛ определяли в соответствии с диагностическими критериями: для ИЛФ – согласно федеральным клиническим рекомендациям (2016г); для саркоидоза – согласно федеральным согласительным клиническим рекомендациям (2014г).

2. Клинико-лабораторные и специальные методы обследования

Клиническое обследование пациентов проходило по стандартному для терапевтического и пульмонологического отделений плану, включавшему в себя общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, респираторные и функциональные тесты, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения. У всех больных (81 пациент) выполнено морфологическое подтверждение диагноза. У больных ИЛФ проводилась открытая биопсия легкого, у больных саркоидозом – открытая биопсия легких, трансторакальная пункционная биопсия легких, биопсии торакальных и внеторакальных лимфатических узлов, биопсии кожи, печени, орбиты и параорбитальных сред, бронхов, молочной железы. Определение сурфактантных белков А и D в сыворотке крови было выполнено у 81 пациента и 20 лиц контрольной группы. Для определения содержания сывороточных сурфактантных белков использовались коммерческие наборы для ИФА. Концентрации определялись по протоколу производителя в ЭДТА-стабилизированной плазме, полученной стандартным способом согласно требованиям протокола производителя. Образцы наносились на планшеты в 3-х повторениях, расчеты проводились с использованием средних значений. Активность ангиотензинпревращающего фермента определяли в крови калориметрическим методом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе STATISTICA Advanced http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Advanced/. Параметры, характеризующие все группы обследованных лиц, имели ненормальное распределение, в связи с чем описывались непараметрическими методами. Нормальность распределения определяли по критериям Колмогорова-Смирнова и по критериям Лиллиефорса. Методы сравнения независимых групп проведены по Колмогорову-Смирнову (Spreadsheet25) и по Манну – Уитни (Spreadsheet25), достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Корреляционный анализ полученных данных проводился по методикам Спирмана, Гамма и Кендалля с учетом наличия количественных, качественных показателей. Для характеристики качественных (бинарных) параметров использовали метод анализа таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. С целью оценки отдельных диапазонов

полученных результатов применяли метод дистанции (расстояния) взвешенных квадратных отклонений (наименьших квадратов) (Distance Weighted Least Squares) с построением рисунков в системе трехмерного пространства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных больных

Согласно целям и задачам нашего исследования нами был обследован 81 пациент: 28 мужчин и 52 женщины с интерстициальными болезнями легких (40 с идиопатическим легочным фиброзом - ИЛФ, 41 с саркоидозом) в возрасте от 23 до 73 лет (от 23 до 73 с ИЛФ, от 24 до 68 с саркоидозом), средний возраст $48,5 \pm 14,6$ лет. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Данные группы сравнимы по возрасту, гендерному составу, конституциональным особенностям, длительности заболевания.

Таблица 1

Клинические проявления у обследованных больных (n=81)

Параметры	Группа ИЛФ, n=40	Группа саркоидоза, n=41	p
Одышка	40 (100,0%)	26 (63,0%)	<0,05
Кашель	38 (95,0 %)	39 (95,0%)	>0,05
Астенический синдром	40 (100,0%)	15 (37,0%)	<0,05
Крепитация	36 (90,0%)	37 (85,0%)	>0,05
Внелегочные проявления	21 (53,0%)	33 (80,0%)	<0,05
Суставной синдром	19 (48,0%)	12 (29,0%)	<0,05
Легочная гипертензия	11(27,5%)	2 (4,9%)	<0,05
альвеолит	25 (62,5%)	13 (31,7%)	<0,025
фиброз легких $\geq 21\%$	15 (37,5%)	14(34,1%)	>0,100
прирост фиброза легких $\geq 20\%$ за 12 мес	27 (67,5%)	2(4,9%)	>0,100

Сопоставление рентгенологических и морфологических признаков ИБЛ в группах больных ИЛФ и саркоидозом показало отсутствие различий между группами по показателю фиброза. Только анализ прироста площади фиброза более 20% за 12 месяцев наблюдения дал достоверные различия между группами больных ИЛФ и саркоидоза. В обеих группах отмечали проявления, характерные как для ранних, так и для поздних стадий ИБЛ, что уменьшало различия между группами (таблица 2). В связи с этим были выделены подгруппы по признаку наличия воспаления – альвеолита (подгруппа I) и по признаку наличия выраженного фиброза (подгруппа II) (рис.1).

Таблица 2

Сопоставление рентгенологических и морфологических проявлений (признаков) в группах обследованных больных (n=81)

Морфологические признаки	Группа ИЛФ, n=40	Группа саркоидоза, n=41	p
лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, в межальвеолярных перегородках	19	20	>0,100
лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, межальвеолярных перегородок с формированием «созревающих» гранулем	0	20	не сравнивались в виду отсутствия в группе ИЛФ
начальные явления фиброза интерстиция *	19	17	>0,100
выраженный фиброз интерстиция	21	20	>0,100
формирование структур «сотового легкого»	7	1	<0,001
«зрелые», фиброзированные гранулемы	0	19	не сравнивались в виду отсутствия в группе ИЛФ

*начальные явления фиброза сочетались с лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция и в межальвеолярных перегородках

Отсутствие признаков гранулематозного воспаления в группе ИЛФ в силу диагностических морфологических критериев объясняло исключение проведения сравнение групп по этому параметру.

Сравнение рентгенологических и морфологических признаков в подгруппах I и II показало наличие достоверных различий по всем сопоставляемым параметрам (таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости рентгенологических признаков в подгруппах больных (n=81)

Рентгенологические признаки	Подгруппа альвеолита (n=32)	Подгруппа прогрессирующего фиброза (n=49)	p*
«матовое стекло»	32 (100,0%)	0 (0,0%)	<0,001
«матовое стекло» + фиброз легких >30%	0 (0,0%)	3 (6%)	<0,001
«матовое стекло» + фиброз легких < 20%	29 (91,0%)	0 (0,0%)	<0,001
фиброз легких 21-49%	0 (0,0%)	33 (80,0%)	<0,001
фиброз легких > 50%	0 (0,0%)	6 (15,0%)	<0,001
«сотовое легкое»	0 (0,0%)	14 (35,0%)	<0,001

После выделения подгрупп была пересмотрена частота ЛГ в подгруппах альвеолита и прогрессирующего фиброза. Оказалось, что в подгруппе больных с альвеолитом (I) ЛГ не регистрировалась, тогда как в подгруппе пациентов с прогрессирующим фиброзом (II) ее частота составила 26,6%. Чаше отмечали ЛГ I степени - 18,4% , чем II – 8,2% (таблица 4).

Таблица 4

Частота легочной гипертензии у обследованных больных (n=81)

Группа больных	Легочная гипертензия		
	есть	нет	
Подгруппа I (альвеолит) (n=32)	0 (0,0%)		32 (100,0%)
	1-я степень	2-я степень	
	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Подгруппа II (прогрессирующий фиброз) (n=49)	13 (26,6%)		36 (73,6%)
	1-я степень	2-я степень	
	9 (18,4%)	4 (8,2%)	

Сравнение функциональных респираторных показателей в I и II подгруппах больных также показало более существенные достоверные отличия. В подгруппе прогрессирующего фиброза все параметры были значительно ниже, чем в подгруппе альвеолита (таблица 5).

Таблица 5

Сравнение функциональных респираторных показателей в I и II группах (n=81) (метод Kolmogorov-Smirnov) (n=81)

Показатель	Группа I (альвеолит), n=32 Среднее ± СТО	Группа II (прогр. фиброз), n=49 Среднее ± СТО	p
mMRC, баллы	1,3±0,4	2,9±1,2	<0,001
6 MIN, м	402,0±80,3	271,2±129,3	<0,005
DLco, %	81,2±9,3	62,7±15,6	<0,005
SatO ₂ , %	97,4±0,7	93,2±0,8	<0,005

СТО – среднее стандартное отклонение

Оценка лабораторных показателей

Показатели сурфактантных протеинов A и D были достоверно повышены в группах больных ИЛФ и саркоидозом по сравнению с контролем (p<0,001). Не получено достоверных различий при сравнении показателей SP-A и SP-D между группами ИЛФ и саркоидозом (p>0,100)(таблицы 6, 7).

Таблица 6

Показатели сурфактантных белков в крови у обследованных лиц, (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n=40					
SP-A, нг/мл [#]	232,0	210,0 – 253,9	10,9	68,7	*>0,100 **<0,001
SP-D, нг/мл ^{##}	203,9	181,0 – 226,8	11,3	71,7	*>0,100

					**<0,001
Группа больных с саркоидозом, n=41					
SP-A, нг/мл	199,0	174,8 – 223,2	12,0	76,8	*>0,100 ***<0,001
SP-D, нг/мл	193,9	176,9 – 210,9	8,4	53,8	*>0,100 ***<0,001
Группа контроля, n=20					
SP-A, нг/мл	49,2	38,2 – 60,2	5,2	23,5	**<0,001 ***<0,001
SP-D, нг/мл	70,7	58,0 – 83,3	6,0	27,2	**<0,001 ***<0,001

референсные значения SP-A крови для здоровых лиц старше 18 лет: до 100 нг/мл

референсные значения SP-D крови для здоровых лиц старше 18 лет: до 100 нг/мл

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем,

***различия между группой саркоидоза и контролем

Таблица 7

Сравнение сывороточных показателей сурфактантных протеинов SP-A и SP-D у больных ИЛФ и саркоидозом (метод Kolmogorov-Smirnov) (n=101)

Показатель	Группа ИЛФ (n=40) Среднее ± СТО	Группа саркоидоза (n=41) Среднее ± СТО	Группа контроля (n=20) Среднее ± СТО	p
SP-A, нг/мл	232,0±68,7	199,0±76,8	49,2±23,5	*>0,100 **<0,001
SP-D, нг/мл	203,9±71,7	193,0±33,8	70,7±27,2	*>0,100 **<0,001

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группами ИЛФ, саркоидоза и контролем

Установлено достоверное различие показателей SP-A и SP-D в каждой из подгрупп обследованных больных (подгруппа альвеолита - I, подгруппа прогрессирующего фиброза - II) по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Получены достоверные различия в показателях сурфактантных протеинов А и D при сравнении показателей в I и II подгруппах ($p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8

Сравнение сывороточных показателей сурфактантных протеинов SP-A и SP-D в подгруппах I и II (метод Kolmogorov-Smirnov) (n=101)

Показатель	Подгруппа I (альвеолит), n=32 Среднее ± СТО	Подгруппа II (прогр. фиброз), n=49 Среднее ± СТО	Группа контроля, n= 20 Среднее ± СТО	p
SP-A, нг/мл	281,0±79,3	161,6±58,2	49,2±23,5	*<0,001 **<0,001
SP-D, нг/мл	149,2±51,2	293,4±69,4	70,7±27,2	*<0,001 **<0,001

*различия между подгруппами I и II

**различия между подгруппами I, II и контролем

Повышение АПФ крови в группе саркоидоза по сравнению с нормой и контрольной группой было статистически достоверным (при сравнении независимых выборок методом Манна-Уитни $p < 0,05$, методом Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9

Сывороточное содержание АПФ у обследованных лиц (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n=40					
АПФ, Ед/л*	70,2	63,7 – 76,7	3,2	20,3	**>0,10 ***<0,001
Группа больных с саркоидозом, n=41					
АПФ, Ед/л	74,7	62,1 – 87,3	6,2	40,0	**>0,10 ***<0,001
Группа контроля, n=20					

АПФ, Ед/л	12,8	11,6 – 14,0	0,6	2,5	***<0,001
-----------	------	-------------	-----	-----	-----------

* диапазон референсных значений АПФ сыворотки крови для здоровых лиц старше 18 лет: 20 – 70 Ед/л

** разница между группой ИЛФ и саркоидоза

*** разница между группами больных ИЛФ, саркоидоза и контролем

Корреляционный анализ полученных результатов

В соответствии с поставленными задачами оценке подвергались показатели сурфактантных белков А и D (таблица 10).

Таблица 10

Корреляционный анализ сурфактантных белков SP-A, SP-D у обследованных лиц, n=101, p < 0,05

корреляции	Группа ИЛФ			Группа саркоидоза			Группа контроля		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall
SP-A – внелегочные проявления	0,87	0,99	0,73	0,57	0,70	0,61	†	†	†
SP-A – суставной синдром	0,87	0,99	0,74	0,70	0,87	0,57	†	†	†
SP-A – поражение сердца	†	†	†	0,54	0,64	0,51	†	†	†
SP-A – степень одышки (mMRC)	0,70	0,76	0,70	0,55	0,61	0,46	0,63	0,91	0,53
SP-D – степень одышки (mMRC)	0,81	0,83	0,70	0,31	0,33	0,25	0,48	0,70	0,40
SP-D – сатурация кислорода	-0,78	-0,78	-0,61	-0,59	-0,58	-0,48	-0,81	-0,81	-0,66
SP-D – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,40	0,93	0,34	0,48	0,84	0,40	†	†	†
SP-A – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,32	0,64	0,27	0,56	0,98	0,47	†	†	†
SP-D - DLco	-0,75	-0,57	-0,57	-0,27	-0,23	-0,22	-0,71	-0,56	-0,53
SP-A – легочный фиброз > 50%	0,48	0,70	0,41	†	†	†	†	†	†

SP-A – рентгенологический симптом «матового стекла»	0,39	0,49	0,33	0,58	0,74	0,49	†	†	†
SP-A – 6 MX	-0,42	-0,29	-0,27	-0,53	-0,41	-0,39	-0,50	-0,80	-0,45
SP-D – 6 MX	-0,57	-0,39	-0,38	-0,49	-0,36	-0,35	-0,52	-0,84	-0,56
SP-A – ACE	0,40	0,30	0,29	0,54	0,40	0,40	†	†	†

† – отсутствие достоверных корреляций

Наиболее сильная прямая связь выявлена между внелегочными проявлениями, степенью одышки, нормализованным показателем сатурации кислорода в группах ИЛФ и саркоидоза и SP-A, между SP-A и выраженным легочным фиброзом в группе ИЛФ, между SP-A и рентгенологическим симптомом «матового стекла» в группе саркоидоза, а также между степенью одышки, нормализованным показателем сатурации кислорода и SP-D ($r \geq 0,7$). Наиболее сильная обратная связь обнаружена между показателем DLco, сатурации кислорода в обеих группах пациентов ($r \leq -0,7$). Прямые корреляции средней силы ($3,5 \geq r \leq 6,5$) отмечены между SP-A и активностью ангиотензинпревращающего фермента (ACE) только в группе саркоидоза, между обоими сурфактантными протеинами и тестом 6-тиминутной ходьбы в обеих группах больных (таблица 9).

Анализ изменения сурфактантных протеинов А и D в подгруппах, выделенных в соответствии с общей последовательностью патофизиологических процессов при ИЛФ и саркоидозе, продемонстрировал соответствие максимального повышения SP-A на стадии активного альвеолита, а увеличение SP-D на стадии прогрессирующего легочного фиброза. Это подтверждается установленными сильными прямыми корреляционными связями между SP-A и внелегочными проявлениями, суставным синдромом ($r=0,99$), нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,71$), феноменом «матового стекла» ($r=0,94$) в подгруппе I (больные с альвеолитом). В этой же подгруппе определена обратная связь между SP-A и DLco ($r=-0,70$). Во II подгруппе (больные с прогрессирующим фиброзом) обнаружены прямые сильные корреляции между SP-A и суставным синдромом ($r=0,87$), SP-A и степенью одышки ($r=0,78$), нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,70$), рентгенологическим феноменом «матового стекла» ($r=0,74$). Прямые корреляции показаны между SP-D и степенью одышки ($r=0,87$), нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,93$), значительным легочным фиброзом ($r=0,91$). Сильные обратные связи в этой подгруппе установлены между SP-D и сатурацией кислорода ($r=-0,79$), SP-D и DLco ($r=-0,83$) (таблица 11).

Таблица 11

Корреляционный анализ сурфактантных протеинов SP-A, SP-D в I и II подгруппах больных, (n= 81, p < 0,05)

корреляции	Подгруппа I (альвеолит), (n=32)			Подгруппа II (прогрессирующий фиброз), (n=49)		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall
SP-A – внелегочные проявления	0,88	0,99	0,76	0,23	0,39	0,21
SP-A – суставной синдром	0,89	0,99	0,76	0,67	0,87	0,57
SP-D – суставной синдром	0,33	0,38	0,27	-0,01	-0,01	-0,01
SP-A – степень одышки (mMRC)	0,59	0,67	0,57	0,71	0,78	0,70
SP-D – степень одышки (mMRC)	0,49	0,54	0,47	0,83	0,87	0,80
SP-D – SatO ₂	-0,60	-0,59	-0,52	-0,77	-0,79	-0,69
SP-D – SatO _{2 norm}	0,69	0,74	0,68	0,71	0,93	0,70
SP-A – SatO _{2 norm}	0,63	0,71	0,30	0,51	0,70	0,49
SP-A- DLco	-0,74	-0,70	-0,69	-0,70	-0,68	-0,58
SP-D - DLco	-0,66	-0,68	-0,59	-0,82	-0,83	-0,80
SP-A – легочный фиброз > 50%	0,58	0,68	0,49	0,49	0,52	0,43
SP-D - легочный фиброз > 50%	†	†	†	0,85	0,91	0,83
SP-D - легочный фиброз > 20 <45%	0,60	0,70	0,50	**	**	**
SP-A – «матовое стекло»	0,86	0,94	0,82	0,58	0,74	0,49
SP-D -«матовое стекло»	0,51	0,60	0,47	0,41	0,57	0,40
SP-D – «сотовое легкое»	#	#	#	0,82	0,85	0,81
SP-A – легочный фиброз < 20%	-0,23	-0,41	-0,25	#	#	#
SP-D - легочный фиброз < 20%	-0,33	-0,44	-0,27	#	#	#
SP-A – CA 15-3	**	**	**	0,33	0,24	0,24
SP-D – CA 15-3	**	**	**	0,56	0,40	0,40
ЛДГ- SP-A	**	**	**	0,39	0,30	0,29
ЛДГ- SP- D	**	**	**	**	**	**

* для проведения корреляционного анализа использовали нормализованный показатель сатурации O₂

легочный фиброз <20% в подгруппе прогрессирующего фиброза не определялся

†легочный фиброз > 50% в подгруппе альвеолита не выявлен

** корреляции не выявлены

Корреляционный анализ в подгруппе II между показателем СА 15-3 и сурфактантным белком А выявил достоверное отсутствие связи ($r=0,24$), с сурфактантным белком D прямая связь была средней степени ($r=0,56$), аналогично и связи СА 15-3 и максимально выраженного легочного фиброза ($r=0,63$), а также обратной связи с сатурацией кислорода ($r=-0,62$). Корреляции между ЛДГ и сурфактантными белками не выявлены (таблица 12). Также не подтверждено наличие связей между ЛДГ и сатурацией кислорода, слабая тенденция намечена между ЛДГ и рентгенологическим симптомом «матового стекла» (таблица 11).

Таблица 12

**Корреляционный анализ СА 15-3, ЛДГ в I и II подгруппах больных,
(n= 81, p < 0,05)**

корреляции	Подгруппа I (альвеолит), r (n=32)			Подгруппа II (прогрессирующий фиброз), r (n=49)		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall
СА 15-3 – легочный фиброз>50%	#	#	#	0,43	0,63	0,36
СА 15-3 – Sat O ₂	#	#	#	-0,62	-0,53	-0,50
ЛДГ- «матовое стекло»	#	#	#	0,31	0,38	0,25
ЛДГ- Sat O ₂	#	#	#	-0,35	-0,27	-0,25

- корреляции не выявлены

Анализ бинарных показателей (анализ таблиц сопряженности)

Методом анализа таблиц сопряженности характеризовали качественные (бинарные) параметры, исследованные в группах больных. Выбраны бинарные показатели и по каждой сопряженной паре проведен статистический анализ. Анализ бинарных показателей выявил зависимость между наличием ИЛФ и саркоидоза и формированием минимального легочного фиброза, при этом связи с возрастом, в том числе при распределении по возрастным категориям, обнаружено не было. Внелегочные проявления имели зависимость от наличия рентгенологического признака «матовое стекло» у больных ИЛФ. Поражение сердца как внелегочное проявление саркоидоза имело зависимость от наличия рентгенологического признака «матовое стекло» (таблица 13). Анализ бинарных показателей позволил выделить внелегочные проявления как достоверный признак активности легочного процесса у больных ИЛФ и саркоидозом.

Таблица 13

Сводные результаты анализа бинарных показателей в группах обследованных больных (n=81)

параметры	ИЛФ	Саркоидоз
	p***	p***
Минимальный легочный фиброз/диагноз	<0,05	<0,05
Пол/«матовое стекло»	>0,05	>0,05
Возраст 20 – 45 лет /«матовое стекло»	>0,05	>0,05
Возраст 46 – 76 лет /«матовое стекло»	>0,05	>0,05
Пол/«сотовое легкое»	>0,05	*
Пол/ максимальный легочный фиброз	>0,05	**
«Матовое стекло»/ внелегочные проявления	<0,05	>0,05
«Матовое стекло»/ поражение сердца (внелегочное проявление)	****	<0,05

* рентгенологический признак «сотовое легкое» не выявляли в группе больных саркоидозом

** рентгенологический признак «максимальный легочный фиброз» не выявляли в группе больных саркоидозом

*** $p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона

****поражения сердца в группе ИЛФ на стадии альвеолита не выявляли

Статистический анализ на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений

Указанный метод применялся для ранжирования полученных результатов, что позволило оценить отдельные диапазоны изученных параметров, и, с высокой степенью достоверности предсказать возможность наступления событий. В ходе нашего исследования – спрогнозировать формирование и прогрессирование легочного фиброза как неблагоприятных вариантов течения ИЛФ и саркоидоза.

В группе больных саркоидозом показано, что рентгенологический симптом «матовое стекло» чаще встречается при повышении в крови SP-A. Изученные показатели прямо связаны между собой (последовательный переход из зеленой зоны в красную). Менее, чем 30-ти процентное повышение SP-D слабо связано с симптомом альвеолита и занимает на графике минимальную площадь (правая верхняя хвостовая зона). Отсутствие симптома «матового стекла» и повышение SP-D более 30% от верхней границы нормы отражает наличие такой части больных,

составляющих не более 20% от всей группы (темно-зеленая зона) (рисунок 2). Следовательно, дальнейшее повышение в крови SP-A характеризует нарастание площади «матового стекла», что отражает нарастание активности альвеолита.

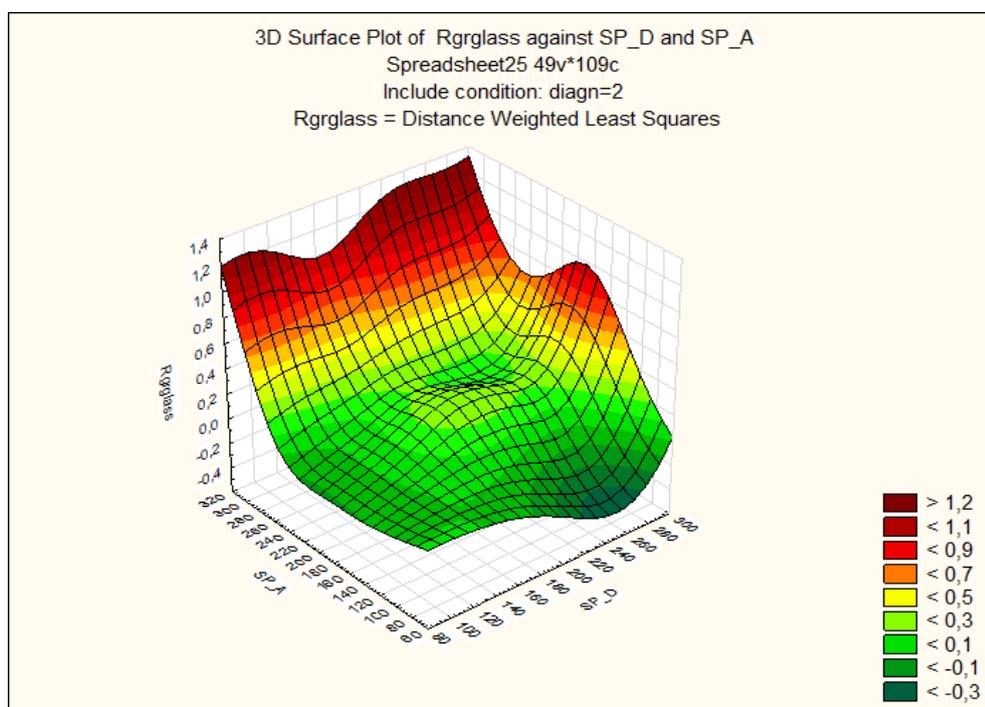


Рисунок 2. 3D графическое изображение зависимости рентгенологического симптома «матового стекла» от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

В группе ИЛФ между сурфактантными протеинами и рентгенологическим симптомом «матового стекла» выявлены следующие связи: чем выше SP-A, тем чаще регистрируется этот рентгенологический симптом (красно-бардовая зона), чем выше SP-D, тем он реже или совсем отсутствует (темно-зеленая зона) (рисунок 3), что позволяет сделать заключение о том, что и в группе больных ИЛФ SP-A отражает стадию альвеолита, рост этого показателя указывает на активность воспаления.

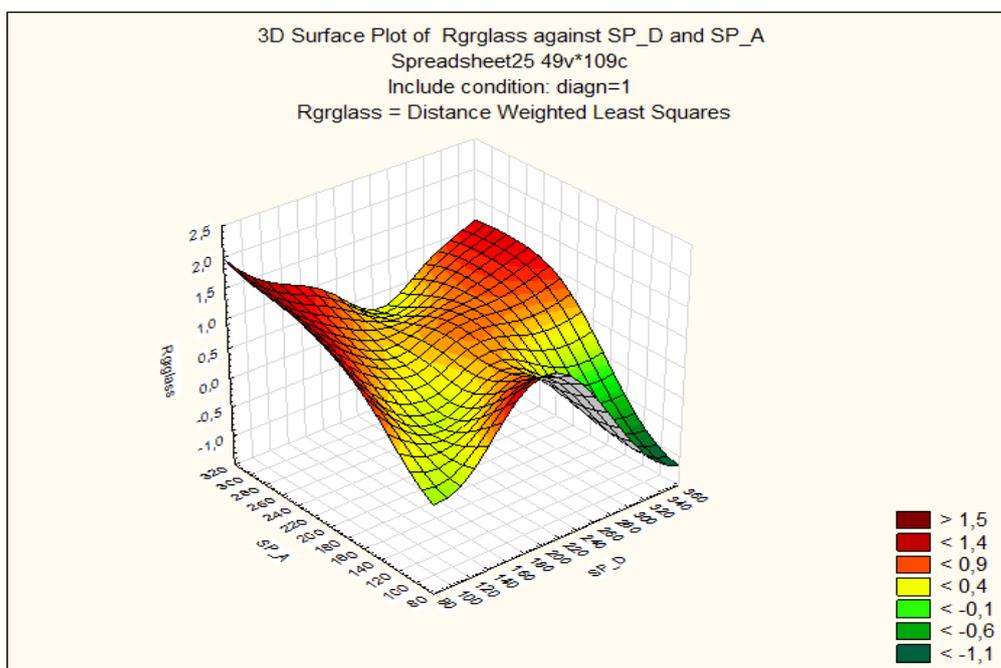


Рисунок 3. 3D графическое изображение зависимости рентгенологического симптома «матового стекла» от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

В целом, метод дистанс взвешенных квадратных отклонений подтвердил достигнутые результаты корреляционного анализа, а также позволил обсуждать прогностическое значение изученных сурфактантных белков А и D .

В целом, полученные в ходе исследования результаты показали, что по клиническим признакам группы больных достоверно отличались от соответствующей им по демографическим показателям группы контроля. Это касалось, прежде всего, параметров респираторной системы. По показателям одышки, в том числе уточненной по шкале mMRC, по спирометрическим данным, результатам исследования сатурации кислорода, теста 6-тиминутной ходьбы обе группы обследованных больных достоверно отличались от контрольной ($p < 0,001$). Дефицит респираторной функции максимально был выражен в группе больных ИЛФ по сравнению с группой саркоидоза ($p < 0,005$). Клинико-морфологические и рентгенологические признаки альвеолита были диагностированы в обеих группах, достоверно чаще у больных ИЛФ (65%) по сравнению с группой саркоидоза (31%) ($p < 0,025$). Дыхательная недостаточность высоких градаций с формированием ЛГ, «сотового» легкого, выраженного легочного фиброза, прироста площади фиброза более 20% за год наблюдения была диагностирована достоверно чаще в группе ИЛФ (67%) по сравнению с группой саркоидоза (5%) ($p < 0,001$). В результате проведенного исследования нами получены данные, свидетельствующие о роли сурфактантных протеинов А и D в отражении последовательных патогенетических стадий течения основных хронических форм ИБЛ. У всех обследованных нами пациентов с ИБЛ отмечалось повышение концентраций SP-A и SP-D в крови по

сравнению с контролем. По мере прогрессирования ИБЛ повышение SP-A в большей степени ассоциировалось с увеличением выраженности клинических, морфологических и рентгенологических признаков альвеолита, а повышение SP-D выявляли при нарастании площади и степени легочного фиброза, его трансформации в «сотовое» легкое, что также отражалось клиническими и инструментальными методами. Эти проявления были общими как для группы ИЛФ, так и для группы саркоидоза. Комплексный статистический анализ позволил выделить прогностическое значение обоих сурфактантных белков в оценке возможности дальнейшего прогрессирования каждой из изученных форм ИБЛ. Так, повышение SP-A в 2 и более раз по сравнению с верхней границей нормы позволяло с высокой степенью достоверности предположить в ближайшее время увеличение выраженности альвеолита, что и было показано при динамической оценке компьютерно-томографической картины ($p < 0,005$). Повышение SP-D в 2 и более раз прогнозировало рост площади и выраженности легочного фиброза, что также подтверждалось при динамической оценке компьютерно-томографической картины ($p < 0,005$). Высокие значения сурфактантных белков А и D с высокой достоверностью коррелировали с морфологическими заключениями об активном альвеолите или выраженном легочном фиброзе соответственно ($p < 0,001$). У 9 пациентов (2 с саркоидозом, 7 с ИЛФ) наблюдали параллельное значительное повышение обоих сурфактантных протеинов, что клинически проявлялось и активным альвеолитом, и значительным легочным фиброзом, причем прогрессирующего течения, как показало динамическое наблюдение с оценкой МСКТ-картины, респираторных тестов. Именно у этих пациентов сформировалась или усугубилась легочная гипертензия. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда зарубежных исследователей [Doubková M, et al, 2016, Raghu G. Et al, 2017, Sally J. et al, 2014]. Однако в зарубежной практике, в отличие от нашей работы, не было проведено полного сопоставления клинико-морфологических, рентгенологических и лабораторных параметров. Следует отметить, что сурфактантный протеин SP-A повышался до того, как начинали достоверно снижаться спирометрические показатели в группе альвеолита. Важным явилось получение доказательства отсутствия влияния возраста на формирование легочного фиброза ($p > 0,05$). Регрессионный логистический анализ, проведенный, в том числе, с применением метода дистанс взвешенных квадратных отклонений позволяет обсуждать прогностическое значение обоих сурфактантных протеинов. Так, повышение SP-A в большей степени ассоциировано с признаками альвеолита, в том числе рентгенологическим его эквивалентом симптомом «матового стекла». Повышение SP-D в значительной степени отражает прогрессирование легочного фиброза, хотя начинает умеренно повышаться на стадии альвеолита с элементами

формирующегося фиброза. Описано, что развитие ИЛФ и саркоидоза может характеризоваться замещением воспалительного процесса на территории альвеол и интерстиция склеротической тканью (чаще при ИЛФ, реже при саркоидозе) или восстановлением легочных структур (чаще при острых формах саркоидоза и ИЛФ) [Коган Е.А., 2001, 2007, Мухин Н.А., Серов В.В., 1997, Пальцев М.А., 2005, Попова Е.Н., 2014]. Рядом ученых и ранее отмечалось, что повышение сурфактантных протеинов А и D ассоциировано с активностью легочного процесса у больных ИЛФ [Reiseter S. et al, 2017, Nishikiory H. et al, 2014], реже у больных саркоидозом [Kunitake R. et al, 2001, Kuroki Y et al, 1998]. Нами впервые проведено отечественное клинико-морфологическое, рентгенологическое сопоставление легочных процессов с лабораторными маркерами, позволившее выделить значение каждого из изученных сурфактантных белков на соответствующих стадиях развития хронических форм ИБЛ.

Выводы

1. У больных с ИЛФ и саркоидозом отмечается достоверное повышение сывороточных значений сурфактантного протеина А $232,0 \pm 68,7$ нг/мл и $199,0 \pm 76,8$ нг/мл, а также сурфактантного протеина D $149,2 \pm 51,2$ нг/мл и $193,0 \pm 33,8$ нг/мл соответственно в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$).

2. Сурфактантный протеин А преимущественно отражает патогенетическую воспалительную стадию альвеолита у больных хроническим саркоидозом ($r=0,99$, $p < 0,05$) и у больных ИЛФ ($r=0,74$, $p < 0,05$). Сурфактантный протеин D преимущественно отражает патогенетическую стадию прогрессирования легочного фиброза у больных ИЛФ ($r=0,91$, $p < 0,05$) и у больных саркоидозом ($r=0,70$, $p < 0,05$).

Сурфактантные протеины А и D имеют прогностическое значение в отношении формирования дыхательной недостаточности у больных с основными формами ИБЛ на поздней стадии: у пациентов с выраженными фиброзными изменениями в лёгких установлены разнонаправленные колебания концентраций SP-A и SP-D в крови: снижение уровня SP-A и повышение уровня SP-D ($p < 0,001$).

3. Активность ангиотензинпревращающего фермента в крови достоверно повышена у больных саркоидозом $70,2 \pm 20,3$ ед/л и ИЛФ $74,7 \pm 40,0$ ед/л по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$).

4. Активность ангиотензинпревращающего фермента в крови коррелирует с повышением SP-A ($r=0,54$, $p<0,05$) и связана с тяжестью альвеолита только у больных саркоидозом ($p<0,005$).

5. Наличие внелегочных проявлений сочетается с более высокой активностью легочного процесса у больных с ИЛФ ($r=0,90$, $p<0,05$) и саркоидозом ($r=0,78$, $p<0,05$), имеет прямую корреляцию с повышением SP-A у больных ИЛФ и саркоидоза на стадии альвеолита ($r=0,99$, $p<0,05$).

Практические рекомендации

Определение концентрации SP-A и SP-D в крови рекомендовано проводить больным ИБЛ с целью определения наличия активности воспалительного процесса (альвеолита) и установления риска развития и прогрессирования фиброза лёгких;

показатели сурфактантных протеинов А и D целесообразно сопоставлять с результатами рентгенологического обследования, морфологической картиной, учитывая, что признаки активного альвеолярного воспаления имеют прямую корреляцию с повышением SP-A, а формирующийся и прогрессирующий легочный фиброз – прямую корреляцию с SP-D в крови;

для оценки динамики поражения легких и развития дыхательной недостаточности следует выполнять комплексное обследование с включением респираторных тестов, МСКТ органов грудной клетки, определения SP-A, SP-D каждые 6 месяцев, а для больных саркоидозом дополнительно определять активность АПФ в крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бекетов В. Д.**, Мухин Н.А. Клиническое значение определения серологических сурфактантных протеинов А и D и других биологических маркеров в диагностике саркоидоза и идиопатического легочного фиброза. // Клиническая фармакология и терапия. - 2017. № 26 (4). – С. 14-19.
2. Лебедева М.В., **Бекетов В.Д.**, Стрижаков Л.А. Клиническое значение определения сурфактантных белков SP-A и SP-D в диагностике интерстициальных

болезней легких у работающих в оптимальных и допустимых условиях труда. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017.- № 9. С. 108-109.

3. **Бекетов В.Д.**, Лебедева М.В., Мухин Н.А., Серова А.Г., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Янакаева А.Ш., Соломка А.А., Кондрашов А.В., Коновалов Д.В. Сурфактантные протеины белки А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза.//Тер.архив. 2018.- №3. С. 42-47.

4. **Бекетов В.Д.**, Лебедева М.В., Мухин Н.А., Попова Е.Н., Серова А.Г., Соломка А.А., Кондрашов А.В., Пономарев А.Б., Бровко М.Ю. Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в оценке активности саркоидоза легких.//Фарматека. – 2017.-№14.-С.52-57.

Бекетов Владимир Дмитриевич (Российская Федерация)

Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом

81 пациенту (средний возраст $48,5 \pm 14,6$ лет) с идиопатическим легочным фиброзом и саркоидозом было выполнено исследование сывороточных сурфактантных протеинов А и D (SP-A, SP-D) методом иммуноферментного анализа (ELISA). У всех пациентов проведено стандартное клиничко-инструментальное обследование, включающее легочные функциональные тесты, мультиспиральную компьютерную рентгенографию легких в режиме высокого разрешения, эхокардиографию, определение толерантности к физической нагрузке. Концентрация сывороточных сурфактантных протеинов А и D достоверно коррелирует с наличием поражения легких при идиопатическом легочном фиброзе и саркоидозе, достоверно выше при наличии признаков «матового стекла» и «сотового легкого». С высокими степенями достоверности уровень SP-A выше у лиц с признаками альвеолита, а SP-D у пациентов с прогрессирующим фиброзом легких. Показатели SP-A прямо коррелируют с наличием внелегочных проявлений как у больных саркоидозом, так и у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. Сывороточные сурфактантные протеины А и D могут рассматриваться в ряду биомаркеров тяжести поражения легких при основных формах интерстициальных болезней легких, в том числе саркоидоза и идиопатического легочного фиброза.

Beketov Vladimir Dmitrievich (Russian Federation)

Clinical significance of surfactant proteins A and D determination in the serum of patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis

In 81 patients (mean age 48.5 ± 14.6 years) with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis, serum surfactant proteins A and D (SP-A, SP-D) were tested by ELISA. All patients underwent a standard clinical and instrumental examination, including pulmonary function tests, multispiral lung radiography in high resolution mode, echocardiography, determination of exercise tolerance.

Results: the concentration of serum surfactant proteins A and D significantly correlated with the presence of pulmonary lesion in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis, significantly higher in the presence of signs of "ground glass opaque" and "honeycomb". With high levels of confidence, the level of SP-A is higher in individuals with signs of alveolitis, and SP-D in patients with progressive pulmonary fibrosis. SP-A rates correlate directly with the presence of extrapulmonary manifestations both in patients with sarcoidosis and in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Conclusion: serum surfactant proteins A and D can be considered in a series of biomarkers of lung injury severity in the main forms of interstitial lung diseases, including sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БАЛЖ – бронхоальвеолярная жидкость

ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких

ИБЛ – интерстициальные болезни лёгких

ИЛ - интерлейкин

ИЛФ – идиопатический лёгочный фиброз

ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит

ЛА – лёгочная артерия

ЛГ – лёгочная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛФ – легочный фиброз

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1-ую секунду

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФНО – фактор некроза опухоли

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

Эхо-КГ – эхокардиография

СА 15-3 – гликопротеин муцинового типа СА 15-3

DL_{со} – диффузионная способность легких

SIL-2R – растворимые рецепторы к интерлейкину 2

SP-A – сурфактантный протеин А

SP-D - сурфактантный протеин D

TGF - трансформирующий фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов