

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи

Бекетов Владимир Дмитриевич

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

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Академик РАН,

Доктор медицинских наук, профессор

Мухин Николай Алексеевич

Оглавление

Введение	4
Глава I. Обзор литературы	
1.1. Основные формы ИБЛ	9
1.2. Патогенез ИБЛ.....	12
1.3. Диагностика ИБЛ.....	15
1.4. Лабораторная диагностика ИЛФ и саркоидоза	18
1.5 Заключение.....	49
Глава II. Материалы и методы	
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	51
2.2. Группирование больных.....	53
2.3. Клиническое обследование	54
2.4. Инструментальные методы исследования	56
2.5. Лабораторные методы исследования	60
2.6. Методы статистического анализа	61
Глава III. Результаты исследования	
3.1. Клиническая характеристика больных.....	64
3.2. Оценка респираторной функции	66
3.3. Оценка рентгенологических и морфологических показателей	76
3.4. Оценка лабораторных показателей.....	82
3.5. Корреляционный анализ полученных результатов.....	92
3.6. Анализ бинарных показателей.....	99
3.7. Статистический анализ на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений	104
Глава VI. Обсуждение результатов	121
Выводы	130
Практические рекомендации	131
Список литературы	133

Список сокращений

АГ - артериальная гипертония

АПФ – ангиотензин превращающий 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

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) широко распространены среди лиц, прежде всего, 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 [22, 1, 19, 23 – 25, 65, 83]. 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 [53, 84, 126].

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 патогномоничных 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, 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 формированием деструктивного пневмофиброза с формированием дыхательной недостаточности [2].

Данные об участии медиаторов альвеолярного происхождения в прогрессировании ИБЛ носят несистематизированный характер. По-прежнему остается открытым вопрос о роли факторов, контролирующих альвеолит, в развитии воспаления и фиброза. Вклад биологических маркеров альвеолита и фиброза с клиническими и рентгенологическими параметрами прогрессирования заболеваний лёгких на различных стадиях ИБЛ остаётся до конца неясным.

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

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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 исследования

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 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.

Объём и структура работы:

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из 5 глав, в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающей 78 отечественных и 200 зарубежных публикаций.

Диссертация иллюстрирована 61 таблицей, 22 рисунками, 2 клиническими наблюдениями.

База проведения исследования

Основной базой проведения исследования была кафедра внутренних болезней МГУ имени М.В. Ломоносова (зав. кафедрой – академик РАН, профессор Н.А. Мухин) и клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева в структуре Университетской клинической больницы №3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (гл. врач – заслуженный врач РФ, к.м.н. В.В. Панасюк). Определение концентраций в крови маркёров альвеолита и легочного фиброза проведено в межклинической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы КЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (зав. – профессор Е.Г. Гитель). Морфологическая часть исследования выполнена на кафедре патологической анатомии доцентами А.Б. Пономаревым и Т.П. Некрасовой (зав. кафедрой – профессор Е.А. Коган).

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю - заведующему кафедрой внутренних болезней, академику РАН, профессору Н.А. Мухину. Искренне признателен профессору кафедры внутренних болезней С.В. Моисееву, ассистенту кафедры В.В. Краевой, профессору кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Е.Н. Поповой за неоценимую повседневную помощь в работе над диссертацией. Автор благодарит доцентов кафедры патологической анатомии, к.м.н. А.Б.Пономарёва, Т.П. Некрасову, врачей отделения лучевой диагностики, к.м.н. А.Ш. Янакаеву, П.В. Кучука, врача межклинической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы КЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.Г. Серову, врача клинической лабораторной диагностики УКБ №3 Л.И. Зайцеву, главного врача клиники нефрологии внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева, заслуженного врача РФ, к.м.н. В.В. Панасюка, зав. отделением пульмонологии и профессиональных болезней к.м.н. М.Ю. Бровко и всех сотрудников клиники за внимание и содействие в выполнении работы.

ГЛАВА I. Обзор литературы

1.1. Основные формы ИБЛ

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ), также известные как диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ) – это гетерогенная группа заболеваний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол), аэро-гематического барьера, которое при прогрессировании приводит к формированию значительного пневмофиброза [21, 205, 237, 213, 50, 43, 28, 36].

Наиболее распространенными среди всех ИБЛ являются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз.

Идиопатический легочный фиброз – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [204, 91, 49, 22, 14].

Согласно Федеральным согласительным клиническим рекомендациям Минздрава РФ и Российского Респираторного общества от 2014года современное определение саркоидоза формулируется как «системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующиеся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением с определённой частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа)» [18, 12].

Классификация ИБЛ

Классификация ИБЛ в настоящее время представлена в виде сочетания морфологических, рентгенологических критериев. Единой клинической классификации пока не существует, однако, есть различные, так называемые рабочие схемы, подразделяющие все ИБЛ по клинико-морфологическому признаку на крупные группы: альвеолиты, гранулематозы легких, системные васкулиты с поражением легких [36, 23, 24]. Среди гранулематозных поражений самым часто встречающимся вариантом является саркоидоз [22, 23, 53, 79, 80].

ИБЛ имеет 7 основных гистологических вариантов ИБЛ: обычная интерстициальная пневмония (ОИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП), организуемая пневмония (ОП), диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) [66, 79]. Самой часто встречающейся формой среди перечисленных вариантов ИБЛ является ОИП, составляющая около 60-70% всех наблюдений. Ее клинико-рентгенологический, морфологический эквивалент носит название идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), а клиническим синонимом является интерстициальный фиброз легких [66, 49, 51, 80, 70,71].

Эпидемиология ИЛФ

Доля ИБЛ занимает до 10 – 15 % в структуре всех болезней легких [21, 67, 22, 23, 207, 118]. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), изящно названный ведущими в мире пульмонологами, «прототипом интерстициальных болезней легких, имеющий наихудший прогноз», является самым распространенным из ИБЛ в настоящее время. Рост заболеваемости и смертности от ИЛФ отмечается во всем мире [210, 1, 109]. По последним данным в России этот показатель составляет от 4 до 11

случаев на 100 000 населения, при этом медиана выживаемости от момента установления диагноза составляет от двух до пяти лет [1, 9, 12, 15]. Британские ученые провели эпидемиологическое исследование с целью установить глобальные мировые тенденции смертности от ИЛФ. Национальная статистика 10 стран проанализирована за период 1999 – 2012 годов. Стандартизированная по возрасту смертность составила в среднем от 4 до 10 на 100,000 населения. Минимальные показатели регистрировали в Швеции (4.68 на 100,000), Испании (5.38 на 100,000), Новой Зеландии (5.55 на 100,000), а самая высокая - в Великобритании (9.84 на 100,000 в Англии и Уэльсе, 10.71 на 100,000 в Шотландии) и Японии (10.26 на 100,000). Положительные корреляции отмечены с мужским полом, повышением возраста. В среднем ежегодный прирост смертности составляет 2-3% [81, 84, 140]. В США распространенность ИЛФ составляет от 14 до 63 случаев на 100 000 населения в зависимости от использования определения нозологии [87, 101, 215, 217], в европейских странах - 2-29 на 100 000 человек, заболеваемость - примерно 10 на 100 000 человек в год [97, 98, 224].

Эпидемиология саркоидоза

Данные отечественных и зарубежных исследователей указывают на то, что распространенность саркоидоза составляет в мире от 1 до 40 наблюдений на 100 000 человек [218, 219, 220, 226]. В США заболеваемость колеблется от 10 до 35 человек на 100000 населения [96]. Распространённость саркоидоза в России растет с каждым десятилетием, имеет вариации от 22 до 47 на 100 тысяч взрослого населения [19, 72]. Смертность от саркоидоза в среднем в мире равняется 1-7% [210, 211, 213]. Вместе с тем, этот показатель выше у больных саркоидозом, в том числе в работоспособном возрасте по сравнению с населением в целом, что определяется с одной стороны формированием у ряда пациентов терминального фиброза, с другой, наличием значимых коморбидных состояний [258, 120, 224]. Большинство авторов отмечают, что в настоящее

время реже отмечаются спонтанные ремиссии в течение саркоидоза, почти у 50% больных заболевание имеет хроническое прогрессирующее течение [10, 11, 16, 19, 69, 20, 96, 2, 30].

1.2. Патогенез ИБЛ

Определенная общность патогенеза ИБЛ позволяет объединять гетерогенные формы легочного фиброза в большую группу заболеваний. Патологический процесс начинается на территории альвеоло-капиллярного барьера с захватом легочного интерстиция и, в случае прогрессирования, развитием пневмофиброза, неоангиогенеза. Несомненна общность патогенетических механизмов ИБЛ при возможном разнообразии этиологических факторов. Альвеолит морфологически реализуется через повреждение монослоя, затрагивает альвеолоциты 1-го и 2-го типов, вызывает гиперплазию альвеолярного слоя, индуцирует профиброгенные факторы [45, 5, 54, 55, 3, 7].

Прогностически важно определить наличие и выраженность воспаления на уровне терминальных респираторных отделов, что представляет сегодня диагностическую трудность, так как рентгенологические, спирометрические методы исследования дают возможность лишь предположить их наличие.

При ИЛФ формируется хроническое воспаление, в период обострения - нарушение репарации, прогрессирование фиброза легочного интерстиция респираторных отделов легкого, что приводит к дальнейшему повреждению аэро-гематического барьера, развитию прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности. Изменения ткани легких носит двусторонний, мозаичный характер с чередованием пораженных и участков обычного строения. Гистологические признаки ИЛФ, имеющего морфологический эквивалент в термине «обычная интерстициальная пневмония», разделяют на две группы – «большие» и «малые». К «большим» признакам относят: фибробластические (миофибропластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирующиеся

преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, очаговое вовлечение ткани легкого в основном в подплевральных/парасептальных зонах, при прогрессировании – формирование «сот». К «малым» признакам относят: внутриальвеолярное скопление макрофагов, фолликулярную гиперплазию, гиперплазию/гипертрофию гладких мышц, эндартериит, внутриальвеолярное скопление нейтрофилов, проявления плеврита, фиброза плевры, субплевральные буллы, очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина [215, 186, 75, 29].

В основе патогенеза саркоидоза лежат вышеперечисленные признаки альвеолита, формирования фиброза, вместе с тем, для него характерно гранулематозное неказеозное воспаление [57, 139]. Кардинальным признаком саркоидоза является наличие CD4 + Т-клеток, которые взаимодействуют с антиген-представляющими клетками для инициирования формирования и поддержания гранулем [78].

Гранулемы имеют неказеозный тип. Они ограничивают воспаление, защищая окружающие ткани. Они компактны, централизованно организованы, состоят из макрофагов и эпителиоидных клеток, окруженных лимфоцитами. Макрофаги, в условиях хронической стимуляции цитокинами, дифференцируются в эпителиоидные клетки, получают секреторную и бактерицидную способность, в определенной степени теряют фагоцитарную способность, сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки. Гранулемы проходят стандартные этапы созревания. В более зрелых гранулемах появляются фибробласты, происходит накопление коллагена, в некоторых случаях, склеротический процесс выражен значительно, что влечет изменение архитектуры тканей органа и его функцию [128].

Пул олигоклональных $\alpha\beta$ Т-клеток, наблюдаемый при саркоидозе, позволяет предположить, что запускающие антигены способствуют прогрессивному накоплению и активации селективных клонов Т-клеток [217]. Эти активированные CD4 + клетки дифференцируются в Т-хелперы 1 типа и

секретируют преимущественно интерлейкин-2 и интерферон-гамма, увеличивают выработку макрофагами ФНО-альфа, и усиливают местный клеточный иммунный ответ [254, 269, 132]. Интересно, что подгруппа регуляторных Т-клеток, естественных киллеров, как было установлено Но L.P. и соавт., значительно уменьшена в периферической крови пациентов с хроническим течением саркоидоза, дебют которого не протекал с синдромом Лёфгрена [134]. Помимо этого, существуют противоречивые данные о накоплении естественных киллеров Т-клеток в зоне гранулематозного повреждения. Например, в ткани вовлеченных в воспаление лимфатических узлов естественные киллеры Т-клетки были обнаружены, а в биоптатах кожи их не было найдено [176, 185, 233, 267]. Таким образом, роль естественных киллеров Т-клеток при саркоидозе остается в настоящее время неопределенной.

Следует также обратить внимание на некий «иммунологический парадокс», наблюдаемый у больных, страдающих саркоидозом: несмотря на активное местное гранулематозное воспаление, на введение туберкулина развивается анергия. М. Miyara с соавторами предполагают, что увеличение количества CD25 регуляторных Т-клеток (они являются подгруппой CD4 + Т-лимфоцитов) при активном саркоидозе, возможно, способствует снижению продукции интерлейкина-2, ингибированию пролиферации Т-клеток [188]. Аналогичного мнения придерживается S. Kobak, отметивший ряд аутоиммунных черт в течении саркоидоза [158, 159].

Органый фиброз - результат чрезмерного и часто необратимого накопления внеклеточного матрикса. Аномальное накопление фиброзной ткани заменяет нормально функционирующую паренхиму. В легких фиброзный процесс часто приводит к быстрому и выраженному изменению аэрогематического барьера. Повреждение эпителия альвеол, оксидативный стресс, нарушения свертывания крови, воспаление вовлечены в сложное взаимодействие, которое приводит к дополнительной трансформации

нескольких типов клеток в миофибробласты, активирует каскад цитокиновых реакций. Важно расшифровать функциональную принадлежность цитокинов на территории инициального и прогрессирующего фиброза с целью улучшения диагностики и разработки методов антифиброзного лечения [177, 181, 128, 195].

В целом, анализ патогенеза ИЛФ и саркоидоза позволяет выделить биомаркеры, определение которых поможет определению стадий патологического процесса, предсказанию темпа его прогрессирования. Однако, как упоминалось ранее, диагноз легочного фиброза может быть правомерным при комплексной диагностике, где учтены клинические проявления, данные рентгенологических исследований, результаты морфологического исследования, лабораторных тестов.

1.3. Диагностика ИБЛ

Определенную трудность представляет собой диагностика ИБЛ, которая в настоящее время основана на сопоставлении клинических, рентгенологических, лабораторных и морфологических результатах обследования больного [74, 3, 5, 47, 111, 115, 116, 216, 17, 218].

Надежными инструментами для клинической диагностики легочного фиброза и ассоциированной с ним дыхательной недостаточности являются различные респираторные шкалы. Так, например, клиницисты ориентируются на шкалу выраженности одышки (modified Medical Research Council – mMRC) для оценки выраженности одышки при выполнении физических нагрузок различной интенсивности [170], шкалу (оценочный тест) для подтверждения наличия бронхиальной обструкции при проведении дифференциальной диагностики - COPD Assessment Test (CAT) [145]. Определение приблизительной стадии ИЛФ и риска летального исхода проводят по разработанной В. Ley и соавторами шкале, названной GAP -

по первым буквам критериев пола (gender), возраста (age), физиологических параметров жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DLco) (physiology variables). Предикторами летального исхода являются максимальные баллы, отражающие критические степени снижения спирометрических и диффузионных функциональных показателей в сочетании с возрастными и гендерными параметрами [172, 174]. К сожалению, шкала GAP констатирует риск на развернутых клинических стадиях, часто терминальных. Опросники, позволяющие определить качество жизни пульмонологического больного, такие как респираторный опросник St. George (St. George's Respiratory Questionnaire) [118, 111, 116] и другие, разработанные для пожилых пациентов, также используются в клинической практике [15, 16]. Толерантность к физическим нагрузкам оценивают, в том числе, с помощью теста 6-минутной ходьбы, который проводят пациентам с респираторными и кардиологическими расстройствами в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [229, 254].

Широко применяются так называемые «большие» и «малые» критерии диагностики ИЛФ [3], которые рекомендованы в клинической практике при невозможности проведения морфологической верификации (см. таблицу 1). Наличие всех 4 больших и хотя бы 3 малых признаков делает диагноз ИФА весьма вероятным.

Таблица 1. Критерии диагностики ИЛФ

Большие критерии	Малые критерии
1. Исключение других ИЗЛ, вызванных известными причинами, например лекарственным поражением, СЗСТ и т. д.	1. Возраст более 50 лет.
2. Изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена.	2. Незаметное, постепенное появление диспноэ при физической нагрузке.
3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными	3. Длительность заболевания

изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения.	более 3 месяцев.
4. По данным трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа нет признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе.	4. Инспираторная крепитация в базальных отделах легких.

Визуализирующие методы, несомненно, являются важными в диагностике ИЛФ [152, 227, 252]. Так, наиболее надежными в настоящее время считают мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, выполняемую в режиме высокого разрешения (МСКТ ВР), а также позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ КТ) [48, 54, 96, 84, 97, 103, 144, 212]. Норвежскими учеными выполнено когортное национальное исследование, в которое были включены и прослежены на протяжении 6-10 лет 135 больных с легочным фиброзом в рамках системных заболеваний соединительной ткани. Статистически достоверно доказано, что мониторинг рентгенологических изменений легочной ткани каждые 6-8 месяцев позволяет оценить темп прогрессирования фиброза при комплексной оценке результатов МСКТ ВР и спирометрии [224]. Аналогичные результаты получены английскими коллегами, которые провели исследование исходов легочного фиброза на биологических моделях [246], а также французскими исследователями [84]. Спирометрические исследования, определение диффузионной способности легких - также важные составляющие обследования больных с саркоидозом и ИЛФ [269, 192, 195, 130, 209, 215, 216, 222, 254].

Однако с помощью всех указанных методов возможна диагностика выраженных повреждений легочных структур, как правило, когда фиброзирующие процессы поразили уже не менее 30 - 40% , а чаще и 50% площади легких [78, 246, 247, 255]. Есть и противоположные мнения в отношении визуализирующих методов исследования. Так, R.G. Keijsers с соавторами отдали приоритет ПЭТ, считая

ее высокочувствительным методом для оценки активности саркоидоза, в отличие от других методов, в том числе лабораторных [152]. Аналогичные результаты получены голландскими учеными, которые подчеркнули, что сочетанное применение ПЭТ/КТ с F-18 флюордезоксиглюкозой и растворимого рецептора интерлейкина-2 (SIL-2R) повышают определение активности саркоидозного воспаления [190]. Несомненно, что внедрение ПЭТ/КТ во многом оптимизировало диагностические возможности этого гибридного визуализирующего метода [98, 144, 190, 246, 247, 253, 255].

Какой бы новый метод изучения легочного фиброза не был бы в фокусе внимания, обоснованным признается подход комплексной оценки заболевания с применением, как минимум, клинических и рентгенологических тестов, с желательной морфологической оценкой биоптатов легочной ткани [69, 6, 38, 48, 105, 10, 17, 66].

Вместе с тем, именно лабораторные методы исследования занимают особое место в комплексной диагностике ИЛФ, саркоидоза в виду того, что именно биологические маркеры отражают параметры, предъявляемые медициной, основанной на доказательствах, требуют мало инвазивного забора биологических жидкостей (например, крови, мокроты). Их целевые назначения могут быть диагностическими, мониторинговыми, стратификационными. Они, как правило, коррелируют с другими лучевыми, морфологическими, а главное, клиническими методами, что, несомненно, придает биомаркерам особое значение [73, 74, 198, 8, 13, 65].

1.4. Лабораторная диагностика ИЛФ и саркоидоза

Отсутствие специфических маркеров ИЛФ, а тем более саркоидоза заставляло исследователей изучать общие воспалительные показатели, хорошо зарекомендовавшие себя при диагностике активности бактериальных пневмоний, к которым относят лактатдегидрогеназу, С

реактивный белок, скорость оседания эритроцитов [254, 100, 105, 258, 259].

Острофазовые показатели

Традиционно в клиническое обследование больных включают определение острофазовых показателей, к которым относят, например, скорость оседания эритроцитов, С реактивный белок (СРБ). Как правило, преследуются цели выявления степени выраженности воспалительной реакции, оценка динамики течения воспаления. СРБ зарекомендовал себя, например, для динамической оценки течения инфекционных пневмоний [75]. При диагностике ИБЛ указанный подход явно не является достаточным, так как, во-первых, не отражает степень воспаления на территории аэро-гематического барьера, во-вторых, не позволяет выделить компонент альвеолярного воспаления и фиброобразования на территории легочной ткани [171, 173].

На базе НИИ туберкулеза г. Москвы Е.В. Поповым выполнено исследование, в котором фибриноген и гаптоглобин крови были изучены у больных малыми формами туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Автор показал достоверное повышение биомаркеров, замедление фибринолиза у пациентов с саркоидозом, им же была свойственна, так называемая, гиперреактивность тромбоцитов с усилением их агрегационной способности [49]. Однако автор не указал стадии саркоидозного процесса у участников исследования, что несомненно снижает ценность полученных результатов в качестве маркеров активных фаз воспаления.

Лактатдегидрогеназа

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – внутриклеточный гликолитический фермент, который участвует в обратимом превращении лактата в пируват и содержится в большинстве тканей организма. Максимальные значения нормального уровня активности ЛДГ наблюдается у новорожденных – до

2000Ед/л, у детей от 2 до 12 лет снижается до 295 Ед/л, у взрослых составляет 250 Ед/л. Существует пять разных форм (изоферментов) ЛДГ, которые отличаются молекулярной структурой и расположением в организме. От преобладания одного из пяти изоферментов зависит основной способ окисления глюкозы – аэробный с образованием углекислого газа и воды или анаэробный с образованием молочной кислоты. В миокарде, ткани головного мозга преобладает ЛДГ-1, в эритроцитах, тромбоцитах, почечной ткани — ЛДГ-1 и ЛДГ-2, в легких, селезенке, щитовидной и поджелудочной железах, надпочечниках, лимфоцитах преобладает ЛДГ-3 и т.д. В норме в сыворотке крови все фракции фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя – общей ЛДГ. Их активность в крови распределяется следующим образом: ЛДГ-2 > ЛДГ-1 > ЛДГ-3 > ЛДГ-4 > ЛДГ-5. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, активность ЛДГ в крови повышается. В связи с этим она является важным маркером тканевой деструкции. Увеличение активности фермента не указывает на какое-либо определенное заболевание, его определение в комплексе с другими лабораторными тестами помогает в диагностике, например, инфаркта легкого, мышечной дистрофии и гемолитической анемии. Исследование активности ЛДГ - вспомогательный тест при проведении дифференциальной диагностики торакального болевого синдрома. Активность ЛДГ в крови может возрастать вследствие гипоксии любого генеза, при эффективном лечении ее причин значение показателя снижается, что иногда применяют для динамического наблюдения за течением заболевания [40, 114, 119, 177]. Ряд авторов считают оптимальным определение ЛДГ и гликопротеина Krebs von den Lungeng-6 (KL-6) в качестве серологических маркеров для диагностики ИЛФ и оценки его динамики [155]. Сочетание рутинных и ультра современных биологических маркеров оптимально, т.к. позволяет ввести в комплексную клиничко-лабораторную диагностику доступные для

пациентов и лечебных учреждений методы диагностики и контроля за течением заболевания [114].

У больных ИФА, по данным ряда авторов, повышена активность сывороточной ЛДГ, вероятным источником которой являются альвеолярные макрофаги и альвеолоциты 2-го типа [105, 67].

В исследовании, проведенном S.P. Matusiewicz и соавт., повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови положительно коррелировала с другими маркерами активности ИФА: числом нейтрофилов и эозинофилов бронхоальвеолярного лаважа, а снижение активности фермента наблюдалось при успешной терапии [184].

Однако активность ЛДГ повышается только при поражении около половины площади легких или на далеко зашедших стадиях пневмофиброза, что существенно снижает диагностическую ценность этого фермента [128].

Фактор некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли (ФНО- α) – полипептидный медиатор и провоспалительный цитокин, играющий определенную роль в патогенезе ИБЛ [59, 61, 87, 262]. По-прежнему считается актуальным исследование ФНО альфа у больных с гранулематозными воспалительными заболеваниями, в том числе саркоидозом для выявления активности заболевания [179, 150, 239, 242, 259, 254, 270, 276]. Отечественными авторами проведено исследование, целью которого было изучение спонтанной и индуцированной антигеном *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) и митогеном конканавалином (КОН А) продукции ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками крови у 22 больных с активным саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких. Методом иммуноферментного анализа в супернатантах 24-часовых культур периферических мононуклеарных клеток определяли уровень спонтанной и индуцированной БЦЖ и КОН А продукции ФНО- α . Исследователями

установлено достоверное усиление спонтанной и индуцированной БЦЖ продукции ФНО- α у больных с острыми проявлениями саркоидоза по сравнению с пациентами с бессимптомным течением заболевания и здоровыми. Выявлена гиперпродукция ФНО- α , индуцированная неспецифическим митогеном КОН А у больных саркоидозом, независимо от клинических признаков активности процесса, в сравнении со здоровыми, что позволило авторам предположить, что указанный маркер может отражать повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток у больных саркоидозом и их склонность к гиперреактивности при встрече с антигеном [63]. К сожалению, авторы не уточняли вариантов активности саркоидозного процесса, наличия у обследованных больных дефицита дыхательной функции, что снижает ценность исследования.

Для саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) на сегодняшний день предлагаются одни и те же маркеры, что делает дифференциальный диагноз затруднительным даже при наличии результатов гистопатологического исследования. Чешские ученые R. Matěj и соавт. исследовали протеиназ-активированный рецептор-2 (ПАР-2), трансформирующий фактор роста (TGF) β 1, ФНО α , интерлейкина-4-рецептор (IL-4R) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у 20 больных (6 саркоидозом, 14 ЭАА). Статистически достоверно более высокие уровни IL-4R, ПАР-2 и соотношения ПАР-2 / TGF- β 1 и ПАР-2 / ФНО-альфа наблюдались в группе ЭАА по сравнению с группой саркоидоза. В то же время, соотношение ФНО-альфа / общий белок, TGF- β 1 / ПАР-2 и ФНО- α / ПАР-2 были значительно ниже у пациентов ЭАА, чем у пациентов с саркоидозом. Полученные результаты дали основания исследователям предположить, что комплексное определение изученных маркеров позволит проводить дифференциальную диагностику между указанными заболеваниями [183]. Несомненно, дальнейшие исследования на более крупной выборке больных могли бы оценить достоверность этого предположения. Кроме того, забор венозной крови - менее травматичная и

дорогостоящая инвазивная процедура в сравнении с БАЛ. Вместе с тем, еще раз получены данные, подтверждающие, что саркоидозное воспаление ассоциировано с повышением ФНО. Группа британских ученых под руководством L. Armstrong исследовали взаимодействия между ФНО альфа и растворимыми рецепторами к этому фактору у больных саркоидозом. Пробы культивированных с и без липополисахарида альвеолярных макрофагов 16 больных саркоидозом (6 пациентов с I рентгенологической стадией саркоидоза, 10 со II-III стадиями) сравнили с подобными у 13 здоровых лиц. В результате показатели ФНО в ЖБАЛ были сопоставимы с контролем у всех больных саркоидозом. При исследовании культивированных макрофагов ткани легкого, стимулированных липополисахаридами, получили повышение ФНО у здоровых лиц, еще более значимое повышение у больных саркоидозом II-III стадий, повышение отсутствовало у пациентов I стадии. При этом самые высокие показатели растворимых рецепторов были как раз у пациентов I стадии, особенно в нестимулированной серии эксперимента [90-92]. Несмотря на некоторую разноречивость полученных результатов, у ученых вырисовывалось направление дальнейших исследований стадий активности и прогрессирования ИБЛ. Несомненный вклад в понимание значения ФНО внесло изучение полиморфизма генов ФНО. Группа греческих ученых во главе с E. Gialafos обследовала 173 больных саркоидозом. Из исследованных полиморфизмов промотора ФНО альфа они смогли вывести девять основных гаплотипов. Гаплотипы 3 и 5, в том числе нуклеотида в положении -308 и Т нуклеотида в положении - 857, соответственно, были значительно более широко представлены в группе больных саркоидозом с поражением сердца. В целом, обнаружено повышенное присутствие генетических полиморфизмов в гене ФНО альфа у больных саркоидозом с вовлечением сердца, что, несомненно, имеет прогностическое значение [121]. Вместе с тем, указанный биомаркер отражает и другие виды воспаления, в том числе, банальные сезонные простудные заболевания. Он может одинаково демонстрировать свое

повышение на всех стадиях альвеолита, фиброза, имеет тенденции к спонтанным, необъяснимым повышениям и снижениям концентрации в сыворотке в течение короткого периода времени. По-видимому, именно поэтому в клинических исследованиях последних 10 лет указанный маркер всегда изучался в составе нескольких лабораторных параметров.

Очевидно, что несмотря на многочисленные исследования ФНО- α не получил внедрения в практику в виду низкой специфичности в отношении стадий легочных процессов, невозможности использовать его с прогностическими целями.

Ангиотензинпревращающий фермент

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — циркулирующая во внеклеточном пространстве экзопептидаза, катализирующая расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II. Обе формы ангиотензина играют важнейшую роль в ренин-ангиотензиновой системе, регулирующей кровяное давление в организме. Вторая важная функция АПФ — деактивация брадикинина.

В норме АПФ вырабатывается в эпителиальных клетках легких и выявляется в небольших количествах в кровеносных сосудах и почках. Он способствует преобразованию ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II, который сужает сосуды, что вызывает повышение артериального давления (АД) [30, 109]. При саркоидозе уровень АПФ в крови значительно повышается и коррелирует с активностью воспалительного процесса. Считается, что при этом АПФ вырабатывается в увеличенном количестве эпителиоидными клетками узелковых воспалительных образований – гранулем [67, 76, 10, 63]. В то же время, АПФ присутствует в основном в легких, но и в небольших количествах в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови. АПФ, с одной стороны, катализирует превращение ангиотензина I в один из наиболее мощных вазо-

констрикторов — ангиотензин II, с другой стороны, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида, что отражает ранние стадии артериальной гипертензии (АГ), которая нередко может встречаться при саркоидозном поражении почек [31 - 35]. Поскольку АПФ продуцируется эпителиоидными клетками гранулемы, соответственно сывороточный уровень активности этого фермента отражает все «гранулематозное бремя» в организме больного [110, 222, 235]. Тем не менее, диагностическая и прогностическая ценность определения активности в сыворотке АПФ вызывает сомнения. P.R. Studdy и соавт. провели масштабное исследование активности этого фермента у 1941 пациентов с саркоидозом, 1575 здоровых контрольных лиц и 1355 пациентов с другими заболеваниями. Чувствительность повышенной активности в сыворотке АПФ для диагностики саркоидоза составила 57%, специфичность 90%, положительная прогностическая ценность 90%, но отрицательный результат прогностической ценности составил только 60% [244]. Таким образом, этот тест не является достаточно чувствительным для скрининговой диагностики саркоидоза, требует уточнения поражений внелегочной локализации. Кроме того, есть и другие заболевания, характеризующиеся повышенным уровнем АПФ - диссеминированный туберкулез, грибковые инфекции, гипертиреоз, болезнь Гоше, профессиональные пневмокониозы, ревматоидный артрит [169]. Снижение активности может быть выявлено при хронических обструктивных заболеваниях легких, поздних стадиях рака легких. То есть, АПФ не является сугубо специфическим маркером саркоидоза. Повышение уровня АПФ без других признаков активности саркоидоза не может быть критерием для начала лечения. Также отдельное повышение АПФ не является достоверным признаком саркоидоза. С другой стороны, нормальный уровень АПФ при морфологическом выявлении гранулем в тканях не позволяет исключить саркоидоз [114, 248].

Активность АПФ при саркоидозе уравнивается другими системами регуляции АД, возможно, поэтому значительного повышения АД при этом

заболевании не происходит. Синтез АПФ при саркоидозе зависит от общего числа саркоидных гранулем: его содержание выше при внелегочных проявлениях заболевания. При саркоидозе высокая активность АПФ отмечается у 70% пациентов, причем чаще при внелегочном поражении. Нарастание активности АПФ в сыворотке крови может свидетельствовать об обострении заболевания. Назначение стероидных гормонов значительно снижает синтез АПФ. Повышенная активность АПФ обнаруживается при сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего, при сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ часто используют в терапии гипертензии, сахарного диабета, применение этих препаратов влияет на результаты теста. Активность фермента может быть неспецифически повышена при бронхиальной астме, назначении стероидных гормонов, бериллиозе, асбестозе, силикозе, туберкулезе, эмфиземе легких, лимфогрануломатозе, гипертиреозидизме, идиопатическом легочном фиброзе, сахарном диабете и ряде других состояний. У детей уровень АПФ выше, чем у взрослых (достигает уровня взрослых к концу подросткового периода) [40].

Среди больных с морфологически не подтвержденным саркоидозом изменения АПФ, как правило, проявляются его повышением в сыворотке крови у 35 – 56%, в том числе при наличии внелегочных признаков заболевания [169, 104, 151, 173, 278].

Показатели АПФ в сыворотке крови изменяются в зависимости от стадии заболевания. Так, в одном из наблюдений среди 16 пациентов с морфологически доказанным саркоидозом I – III рентгенологических стадий активность фермента колебалась от 38 до 143 Ед/л (при референсном значении не выше 70 ед/л) [84].

Еще в 70-х годах прошлого столетия были проведены исследования с целью установления возможности оценки активности саркоидоза путем определения АПФ в сыворотке больных [117, 240, 243]. Однако было показано, что активность фермента повышена в сыворотке крови только у

30-40% легочным саркоидозом с умеренной клинической активностью [225, 109, 114, 234].

Несколько исследований с малыми группами пациентов (10-18 больных) было посвящено сравнению АПФ в сыворотке крови и БАЛЖ, по результатам которых авторы склонялись к целесообразности определения фермента в обеих средах [127, 169, 235].

Одно из самых информативных исследований с корректно подобранными критериями включения/исключения представлено в 1981 году французскими пульмонологами, которые исследовали АПФ в крови и БАЛЖ у 16 некурящих больных легочным, морфологически верифицированным саркоидозом преимущественно II рентгенологической стадией и 16 здоровых лиц. Они нашли преимущественное повышение фермента именно в БАЛЖ (у 15 из 16 пациентов). Из 11 пациентов с клиническими признаками активности 5 принимали ГКС, тем не менее, активность АПФ в БАЛЖ была повышена у всех, а в сыворотке только у 9. Авторы пришли к выводу, что анализ альвеолярного АПФ в дополнение к определению серологического АПФ является дополнительным биологическим тестом, который помогает оценить течение легочного саркоидоза [208].

В последующем интерес к АПФ снизился, однако, появление новых маркеров, таких как, например, растворимые рецепторы к интерлейкинам, способствовал возвращению в диагностический круг именно серологического теста активности АПФ. Ряд исследователей показали, что совместное определение активности АПФ, sIL-2R в сыворотке крови больных саркоидозом помогают оценивать эффективность лечения [245, 246, 188].

Таким образом, многими исследователя обсуждалась возможность применения АПФ крови как маркера, отражающего динамику гранулематозного саркоидозного воспаления у больных, не имеющих АГ, не принимающих антигипертензивных препаратов, у которых исключены поражения щитовидной железы, грибковая инфекция. Маркер способен

отражать фазу активности воспалительного процесса, а при формировании фиброза, в том числе прогрессирующего, его активность, по-видимому, снижается. Последнее положение требует дальнейшего исследования. В целом, можно предполагать, что в комплексной лабораторной диагностике именно саркоидоза, но не прогрессирующего ИЛФ определение активности АПФ в крови может иметь вспомогательное значение.

Интерлейкины

Интерлейкины (ИЛ) - это гетерогенная группа белков - цитокинов, передающих сигналы между иммунными клетками (лимфоцитами). Их функция - участие в создании нормального иммунного ответа. В настоящее время известно более 30 видов ИЛ. Они синтезируются в основном Т-клетками, мононуклеарными фагоцитами или другими тканевыми клетками. Интерлейкины обладают способностью стимулировать другие клетки для деления или дифференцировки, при этом каждый из них действует на отдельную, ограниченную группу клеток, экспрессирующих специфичные для данного ИЛ рецепторы. Выделяют провоспалительные ИЛ, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа, к которым относят ИЛ 2, 6, 8. Следует отметить, что ФНО- α также относится к провоспалительным цитокинам и, как правило, действует синергично с указанными ИЛ [157, 206]. Это пример того, как перекрываются спектры биологических активностей цитокинов: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним биологически активным агентом. Будучи антигеннеспецифическими факторами, цитокины не могут служить маркерами для специфической диагностики иммунных, аллергических состояний. В то же время, определение их концентрации в сыворотке крови позволяет оценить функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток; дает представление о тяжести воспалительного процесса [60, 61, 27]. Маркерами участия альвеолярных макрофагов в воспалении на территории легких служат в частности, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-4 - 6,

ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО α [73, 77, 147]. Это определило интерес к изучению ИЛ в частности при саркоидозе [241]. Провоспалительный интерлейкин-8 (ИЛ-8) был определен в крови у 16 больных хроническим саркоидозом. У 13 из них отмечалось его достоверное повышение по сравнению с контролем. Вместе с тем, авторы отметили, что активность АПФ была повышена только у 4 больных, а ФНО – у 2 [268].

Польские ученые также исследовали ИЛ-8 в сочетании с маркерами ангиогенеза – ангиопоэтином 2, сосудистым ростовым фактором VEGF, тромбоцитарным эндотелиальным фактором адгезии у 43 больных саркоидозом и 17 больных с ИЛФ (все пациенты были некурящими). В результате получили изолированное повышение VEGF в БАЛЖ больных саркоидозом, а повышение ИЛ-8 было зарегистрировано в БАЛЖ у больных с ИЛФ, где коррелировало с повышенным количеством нейтрофилов. Ангиогенетическая активность в сыворотке крови была достоверно повышена только группе ИЛФ. Авторы пришли к выводу о более агрессивной активности маркеров ангиогенеза у больных с легочным фиброзом [260].

Очевидно, что при исследовании более значительной по количеству выборке больных была бы возможность оценить взаимоотношение указанных маркеров и сделать вывод об их возможности отражать различные степени активности саркоидозного воспаления с учетом длительности заболевания, выраженности поражения респираторной и других систем. W. Naumnik с соавторами изучили ИЛ-33 и ИЛ-18 в БАЛЖ у 24 больных саркоидозом II рентгенологической стадии. Нашли достоверное повышение этих маркеров, установили корреляцию каждого из них с диффузионной способностью легких. Это позволило авторам сделать вывод, о том, что ИЛ-33 можно применять как маркер легочной активности при саркоидозе, правда, не было четкого деления больных по стадиям саркоидозного процесса, в связи с чем

трудно представить, какую фазу воспаления отражают изученные маркеры [194].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) также был исследован у больных саркоидозом. Известно, что он является индуктором интерферона-гамма (ИФ-гамма). Японские ученые вместе с К. Shigehara измеряли сывороточные и лаважные уровни ИЛ-18 и ИФ-гамма у 37 пациентов с легочным саркоидозом и 25 здоровых лиц. Показатели сывороточного ИЛ-18 и ИФ-гамма были значительно увеличены у пациентов с саркоидозом. Уровни ИЛ-18 были значительно выше у пациентов с саркоидозом, однако, ИФ-гамма уровни пациентов и контрольной группы были одинаковы и в пределах нормальных значений. Показатели сывороточного и лаважного ИЛ-18 достоверно коррелировали между собой. У пациентов с саркоидозом ИЛ-18 в сыворотке крови может отражать активность заболевания, однако, указанный маркер также повышается при сопутствующих воспалительных состояниях (хроническая патология ЛОР-органов, гинекологические, урологические воспалительные заболевания), часто регистрируемых у больных саркоидозом и ИЛФ [232].

Наиболее обоснованным по дизайну, несмотря на малую выборку пациентов, является отечественное исследование, выполненное С.А. Терпигоревым и соавторами с исследованием соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 в периферической крови больных разными стадиями саркоидоза. Авторы показали, что соотношение изученных ИЛ повышается у больных с наличием фиброза легких, что можно рассматривать как прогностически неблагоприятный признак [64]. Вместе с тем, исследователями не уточнены степень распространения легочного фиброза, не проведено сопоставление изученных маркеров с иммуногистохимическими или другими лабораторными признаками активного и уже сформированного пневмофиброза, не учтена степень неоваскуляризации, что в совокупности лимитирует применение на практике

указанных тестов с целью прогнозирования развития фиброза у больных саркоидозом.

Установлено, что для реализации регулирующего действия цитокинов необходимы экспрессия цитокинов и их рецепторов, определение продукции растворимых рецепторов, а также антагонистов рецепторов. Как правило, цитокины располагают множественной системой рецепции, а в тканях содержится несколько типов цитокиновых рецепторов [47, 74, 197]. Так, семейство ИЛ, или его отдельные представители, являясь надежными маркерами воспаления в целом, скорее всего, не могут рассматриваться в качестве лабораторных признаков активного альвеолита при саркоидозе, ИЛФ, а также в качестве индикатор прогрессирования легочного фиброза на любой из его стадий.

Растворимые цитокиновые рецепторы

Интерес к растворимым цитокиновым рецепторам существует около двадцати последних лет. Их производство регулируется генами, кодирующими мембранно-связанные рецепторы, являются прямыми производными самих рецепторов. Есть все основания полагать, что растворимые цитокиновые рецепторы играют важную роль в развитии большинства заболеваний. Во многих случаях они, по-видимому, играют неотъемлемую роль в динамическом взаимодействии между лигандами и их мембранно-связанными рецепторами в поддержании и купировании воспаления в ходе патологического процесса, соответственно, дисрегуляция экспрессии растворимых цитокиновых рецепторов может отражать активность воспаления. Кроме того, оценка биологических действий растворимых цитокиновых рецепторов привела к их терапевтическому использованию при заболеваниях человека, созданию ингибиторов цитокинов [94, 97, 100, 131]. Так, в частности, идентифицированы два типа растворимых ФНО-альфа-рецепторов: sTNF-R тип I и тип II. При выполнении одного из пилотных исследований было показано, что уровни

обоих sTNF-R типа I и типа II, были значительно выше в сыворотке у пациентов с саркоидозом. Кроме того, показатели этих рецепторов значительно превышали таковые у пациентов с активным саркоидозом, по сравнению с пациентами с неактивным саркоидозом: тип I, $2,43 \pm 1,83$ нг / мл против $1,57 \pm 0,45$ нг / мл, $p < 0,05$; типа II, $4,71 \pm 2,24$ нг / мл против $2,25 \pm 0,77$ нг / мл, $p < 0,01$. В то же время, концентрации растворимых рецепторов обоих типов положительно коррелировали с уровнем АПФ, $r = 0,70$, $p < 0,01$; $r = 0,55$, $p < 0,05$, соответственно. Полученные результаты позволили ученым прийти к выводу, что измерение уровней обоих типов sTNF-R могут быть полезны при оценке активности саркоидоза [147].

Интересно исследование немецких ученых, в котором была поставлена задача провести многофакторный анализ ряда биомаркеров, среди которых выделили лимфоциты CD4+, CD8, ФНО-альфа, неоптерин, АПФ и растворимый рецептор интерлейкина-2 (SIL-2R), полученные из БАЛЖ и сыворотки крови у 77 пациентов с недавно диагностированным саркоидозом с целью оценки их прогностической ценности. Разделив пациентов на две группы на основании наличия (группа А, $n = 37$) и отсутствия (группа В, $n = 40$) показаний к терапии, оценивали активность течения саркоидоза через $5,7 \pm 0,4$ месяцев. Было показано, что определенное значение в оценке активности имели соотношение лимфоцитов CD4 + / CD8 + и процент лимфоцитов в БАЛЖ. Высвобождение ФНО-альфа из культивируемых альвеолярных макрофагов (АМ) было значительно увеличено в обеих группах (группа А = 1872 ± 428 пг / мл; группа В = 1561 ± 449 пг / мл) по сравнению с контрольной группой (220 ± 37 мкг / мл). Ретроспективно было отмечено, что в группе без показаний к терапии у пациентов с высоким уровнем ФНО-альфа был более высокий риск прогрессирования заболевания, чем у тех, кто имел нормальный уровень этого маркера (43,8% против 8,3%, соответственно). Из серологических параметров (неоптерина, АПФ и SIL-2R) только последний имел существенную прогностическую ценность; 42,1% пациентов с саркоидозом в группе В с высоким уровнем SIL-2R

демонстрировали прогрессирование заболевания, в то время, как ни один из тех, у кого этот показатель был нормальным, не показывал ухудшение течения саркоидоза. Авторы пришли к выводу, что сочетанное повышение в крови ФНО-альфа и SIL-2R являются подходящими параметрами для прогнозирования прогрессирования заболевания у пациентов с саркоидозом, у которых нет четких признаков активности, а, следовательно, и показаний к терапии на момент постановки диагноза [270 - 272].

сывороточные уровни SIL-2R у 28 пациентов с саркоидозом J. Strausz с соавторами измеряли до, во время и после терапии глюкокортикостероидами (ГКС), при средней продолжительности наблюдения 10,2 +/- 5,2 месяцев. Перед началом терапии, у 20 из 24 больных с активным заболеванием выставлены повышенные уровни SIL-2R (918 ± 362 Ед/мл). В неактивном периоде болезни после завершения ГКС терапии уровни SIL-2R были 453 ± 274 Ед/мл. Показано, что активность саркоидоза во время лечения также коррелирует с сывороточными уровнями SIL-2R. 23 больных из 29 с признаками активности во время лечения имели повышенные уровни SIL-2R (808 ± 409 Ед/мл). Вместе с тем у троих из 28 больных, повышенные уровни SIL-2R (в среднем: 401 ± 140 Ед/мл) сохранялись при отсутствии других, в том числе клинических признаков активности заболевания вскоре после начала терапии. На основании полученных результатов авторы предположили, что SIL-2R в сыворотке отражает активность легочного саркоидоза, в то же время диагностически важных соотношений с рентгенологическими признаками активности, указаний на наличие внелегочных проявлений представлено не было [241]. Чешские ученые M. Zurkova, V. Kolek и др. обследовали 161 пациента с саркоидозом. Они отметили, что активность воспалительного процесса достоверно отражали сывороточные показатели АПФ, SIL-2R [278].

В доступной литературе нами найдено одно клиническое исследование SIL-2R у больных с интерстициальной пневмонией в рамках ревматоидного артрита. S. Tada с соавторами показали, что активность исследуемого

маркера была выше у больных РА с поражением легких [249]. По мнению ряда ученых, SIL-2R могут коррелировать с активностью саркоидоза, однако, адекватно спланированных исследований с этими биомаркерами пока недостаточно [94, 272].

Фактор роста сосудистого эндотелия

Среди биомаркеров, имеющих прогностическое значение при саркоидозе, рассматривался фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), который является основным фактором ангиогенеза и регулирует несколько клеточных функций через свои рецепторы [216, 217, 220, 87, 227, 111, 242]. Принимая во внимание, что VEGF является плеiotропным цитокином и сильный проангиогенным посредником, и, кроме того, выделяется в зонах формирования гранулемы, W.J. Piotrowski с соавторами в своем исследовании определили уровень иммуноэкспрессии VEGF у пациентов с саркоидозом. Ученые подтвердили, что VEGF-A был увеличен в сыворотке (но не в БАЛЖ) у пациентов, независимо от клинической и рентгенологической стадий саркоидоза. Авторы критически оценили полученные результаты, сочли, что они не являются окончательными в этом вопросе, показывая повышенную иммуноэкспрессию VEGF в сыворотке крови, т.к. они не смогли показать никаких корреляций с поражением паренхимы и нарушением функции легких [212]. Аналогичные результаты были получены при изучении не только больных саркоидозом, но и ИЛФ, однако, ученые также не смогли окончательно утвердиться в прогностическом значении сывороточных показателей VEGF [258, 81, 82, 88, 97, 107, 112, 113].

Действительно, гранулемы занимают видное место в основном на ранней стадии заболевания, в то время как при хроническом заболевании они заменяются фиброзом. VEGF, как было показано, участвует в формировании фиброза легких [254, 155].

Маркеры ангиогенеза, универсального процесса образования новых кровеносных сосудов, который, по мнению ряда авторов, участвует в формировании и, возможно, прогрессировании фиброза при ИБЛ, несомненно, интересны с прогностической точки зрения. Роль ангиогенеза в развитии фиброзных процессов, механизмы образования новых кровеносных сосудов, разработка методов оценки локального легочного ангиогенеза, а также особенности применения иммуногистохимических маркеров эндотелия сосудов, для выявления формирующихся сосудов с целью оценки агрессивности прогноза фиброза остаются до конца не изученными [42, 14, 52, 39]. Кроме того, до конца не изучена роль легочных маркеров эндотелиального повреждения при формировании легочной гипертензии при первичных легочных фиброзах [65, 53]. Кроме того, ростовые факторы требуют многокомпонентного преаналитического этапа подготовки, их показатели достоверны при сопоставлении в сыворотке и в ткани происходящего процесса. Все это усложняет их применение в клинической практике.

Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1)

Трансформирующий фактор роста β 1 (Transforming growth factor beta β 1) (TGF β 1) – это белок, основные функции которого сводятся к контролю пролиферации, клеточной дифференцировки в большинстве клеток. В настоящее время известно около 40 членов семейства TGF каждый из которых является представителем цитокинов, участвующих в иммунном ответе. Помимо пролиферации, дифференцировки их биологические свойства связаны с регуляцией подвижности и адгезии различных клеток, а также с участием в процессах иммунологической толерантности. Показано, что TGF-beta способен блокировать активацию лимфоцитов и макрофагов [26, 27]. Есть мнения, что TGF β 1 выступает как антагонист VEGF, что объясняет их сочетанное повышение, демонстрируемое в ряде исследований, проведенных с больными, страдающими саркоидозом [231, 207, 102].

Н. Ahmadzai с соавторами нашли повышенную концентрацию TGF- β 1 и АПФ и неоптерина в выдыхаемом конденсате у больных саркоидозом, однако, динамической оценки этих маркеров проведено не было, что не позволяет оценить прогностическую значимость результатов исследования [85].

Т. Niimi и соавторы исследовали TGF-бета-полиморфизм генов у 104 пациентов с саркоидозом и 101 с туберкулезом (110 здоровых лиц составили группу контроля). Результаты позволили предположить, что полиморфизм TGF-бета не оказывает влияния на начало заболевания или его прогрессирование при саркоидозе и туберкулезе, хотя он может оказать влияние на иммунный ответ у больных туберкулезом [196].

Ф. Salez и соавт. показали повышение TGF-beta1 в крови, БАЛЖ пациентов с саркоидозом, которое имело прямую корреляцию с повышением количества альвеолярных макрофагов в БАЛЖ. Это позволило ученым отнести TGF-beta1 к маркерам активности заболевания, что, по-видимому, является утверждением, требующим дальнейших исследований, в том числе с учетом рентгенологических, морфологических признаков активности заболевания [228]. Исследование малой выборки материала больных ИЛФ позволило S. Lee с соавторами прийти к аналогичному выводу - требуется сопоставление клинических, морфологических и лабораторных результатов для определения прогноза у больных с легочным фиброзом [172]. Следует подчеркнуть, что повышенные уровни VEGF и TGF-1 у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми людьми наблюдали несколько ученых [257, 266, 212, 160, 163, 102, 182, 146, 277], что подтверждает причастность этих белков к формированию фиброза в патогенезе хронического саркоидоза. Тем не менее, их значение в качестве маркеров в клиническом аспекте до конца не установлено.

Известно, что VEGF и TGF – универсальные активаторы неоангиогенеза в тканях, роль которых еще до конца не изучена. Принципиально важным является доказательство того, что прогностическая их значимость возможна

при сопоставлении сывороточных и тканевых значений обоих параметров, а это, в свою очередь, затруднительно в рутинной практике, и, прежде всего, для динамического наблюдения за прогрессированием легочного фиброза [214, 135, 236, 155, 114, 52, 53, 274].

Лейкоцитарная (нейтрофильная эластаза)

При хроническом воспалении на территории легких повышение числа нейтрофилов (Нф) в дыхательных путях сопровождается увеличением продукции кислородных радикалов и протеаз. У больных с врожденным дефицитом альфа1-протеазы, которая служит основным ингибитором эластазы Нф, эмфизема легких развивается уже в раннем возрасте. Усиленному притоку Нф в паренхиму легких способствует сигаретный дым, который вызывает направленную миграцию Нф в легкие. Неконтролируемая активность эластазы Нф приводит к повреждению интерстиция. Эластаза разрушительно действует на эластин, коллагены III и IV типов, иммуноглобулины, компоненты комплемента, факторы свертывания крови, протеогликаны и фибронектин. Действие эластазы на эпителиальные клетки проявляется повышением секреции слизи и подавлением функции реснитчатого эпителия. Это косвенно свидетельствует о патогенетической роли эластазы Нф в развитии эмфиземы легких и хронического бронхита, бронхиальной астмы, интерстициальном фиброзе легких [105]. В доступной литературе мы нашли единичные данные об изучении лейкоцитарной эластазы у больных с легочным фиброзом. Так, К. Sugino и соавторы исследовали ЛЭ и сурфактантный протеин D у двоих пациентов с ИЛФ и раком легких. Они показали прямую корреляцию между ЛЭ и SP-D, оба маркера значительно повышались при прогрессировании легочного фиброза [245]. На основании системного обзора R. Sandhaus и G. Turino подтвердили, что ЛЭ участвует в инициации воспаления и фиброза у больных ХОБЛ [230]. Аналогичный обзор выполнили Y. Tsai и T. Hwang за период 2010-2014 и пришли к аналогичному выводу [256]. J. Kristensen с

соавторами изучили активность ЛЭ у 40 больных раком легких и 10 с ИЛФ, показав существенное повышение активности фермента с признаками прогрессирующего фиброза легких [164]. Однако ЛЭ редко оценивалась у больных саркоидозом. Т. Peros-Golubicić с соавторами определили повышение активности ЛЭ в БАЛЖ у больных саркоидозом в III рентгенологической стадии заболевания, не отмечая ее в I, II стадиях. [209]. С. Hind с соавторами отметили отсутствие повышения активности ЛЭ у 28 амбулаторных пациентов с саркоидозом, не имевших признаков прогрессирования легочного фиброза [133]. Учитывая патогенетические особенности ЛЭ, этот маркер можно рассматривать как индикатор развития легочного фиброза, однако, специфичность этого фермента низка, т.к. реагирует на любой склеротический процесс, который возможен уже на третьей декаде жизни. По-видимому, показатель ЛЭ должен оцениваться в комплексе с другими лабораторными маркерами, отражающими именно легочный фиброз и его прогрессирование.

Последние два десятилетия ознаменованы существенными открытиями в патофизиологии респираторной системы. Детальное изучение альвеоло-гематического барьера, расшифровка морфологических особенностей альвеолоцитов I и II порядка, их роли в формировании и прогрессировании воспаления на территории респираторного ацинуса, а также выделение активных молекул воспаления и фиброза, позволили сфокусировать внимание ученых на сурфактантных белках, муциновых производных [7, 8, 65, 95, 181].

Сурфактанты

Важным компонентом анатомо-функционального комплекса легочного ацинуса является сурфактант. Сурфактант представляет собой смесь поверхностно-активных веществ, выстилающих лёгочные альвеолы изнутри (то есть находящаяся на границе аэро-гематического барьера). Функции сурфактанта сводятся к предотвращению спадения (слипания)

стенок альвеол при дыхании за счёт снижения поверхностного натяжения плёнки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, а также к иммунной защите легких [58, 62, 156]. Сурфактант секретируется альвеолоцитами II типа из компонентов плазмы крови [41-43, 5]. Сурфактантные белки представлены белками SP-A, (Surfactant Protein A, 5,3%), SP-D (0,6 %), SP-B (0,7 %), и SP-C (0,4%) [57, 189, 199].

Одними из представителей сурфактантов, привлекающих особое внимание ученых в последнее время, являются сывороточные гликопротеины сурфактанта A и D (surfactant proteins A and D – SP-A and SP-D). Функции гидрофильных белков SP-A и SP-D связаны с иммунной защитой на территории легких [148, 237, 238, 177]. Сурфактантный белок A обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Он воздействует на рост и жизнеспособность микроорганизмов, повышая проницаемость их цитоплазматической мембраны. Кроме того, SP-A стимулирует хемотаксис макрофагов, влияет на пролиферацию клеток иммунного ответа и на продукцию цитокинов, повышает продукцию реактивных оксидантов, стимулирует фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу, а также бактерий. Человеческий протеин SP-A представлен двумя генными продуктами - SP-A1 и SP-A2, структура и функция которых различна. Наиболее важное различие в структуре SP-A1 и SP-A2- аминокислотная позиция 85 коллагеноподобного региона белка SP-A, где SP-A1 имеет цистеин, а SP-A2 – аргинин. Функциональные различия между SP-A1 и SP-A2 включают их способность стимулировать фагоцитоз, ингибировать секрецию сурфактанта [177]. Во всех этих случаях SP-A2 обладает большей активностью, чем SP-A1 [36, 108].

Функции гидрофобных белков SP-B и SP-C связаны с обеспечением возможности дыхания. Они снижают поверхностное натяжение в альвеолах и способствуют равномерному распределению сурфактанта на поверхности альвеол [61].

Ученые института биосинтеза Университета в г. Токусимо показали, что SP-A является большим мультимерным белком, обнаруженным в альвеолах. Он - член семейства коллектиновых протеинов, характеризующегося NH 2-терминальными коллагеноподобным фрагментом, и наличием COOH-концевых доменов лектина. Одной из функций SP-A, которую, кстати, выполняет и белок SP-D является регуляция иммунного ответа на территории легких [129].

С начала 90-х годов прошлого века начались исследования сурфактантных протеинов у больных ИБЛ. Так Т. Akiно с соавторами представили обзор первых исследований по этой теме, результатами которого было признание учеными важной роли SP-A и SP-D в диагностике интерстициальных болезней легких [83].

К 2014 году был опубликован ряд исследований, в которых доказана иммунорегуляторная функция SP-A при инфекционных заболеваниях легких. Связываясь с широким спектром патогенных микроорганизмов, SP-A опсонизирует и усиливает поглощение патогенных микроорганизмов фагоцитами [122, 123, 180]. В то же время недавние исследования показали, что SP-A также модулирует иммунную систему легких при некоторых неинфекционных заболеваниях легких [238, 106, 193, 149]. Это позволило рассматривать сурфактантные протеины как перспективные маркеры активности ИБЛ. В условиях повышенной проницаемости аэрогематического барьера при активном альвеолите происходит значительное повышение SP-A и SP-D в сыворотке [167, 166, 129]. Уровни протеинов сурфактанта достаточно хорошо отражают активность воспалительного процесса в легких при некоторых ИБЛ, однако, такие работы выполнены на немногочисленных группах больных [79].

Н. Nishikiogі и соавт. провели сравнение SP-A и SP-D у 54 пациентов с ИБЛ, среди которых 36 имели ИФА, 18 саркоидоз. Было показано преимущество определения этих маркеров именно в сыворотке крови по сравнению с БАЛЖ [197].

Н. Ishii и соавт. продемонстрировали, что SP-A можно использовать при проведении дифференциальной диагностики обычной интерстициальной пневмонии с неспецифической интерстициальной пневмонией, что является важным с точки зрения лечения и определения прогноза [141]. В 2002 году были опубликованы первые результаты масштабного исследования сурфактантных белков А и D у больных с разными формами легочного фиброза. К.Е. Greene с соавторами обнаружили, что сывороточные значения SP-A и SP-D были значительно выше у пациентов с ИЛФ и системным склерозом по сравнению с саркоидозом, бериллиозом и контрольной группой (ее составили здоровые добровольцы). Также было показано, что уровень SP-D коррелировал с рентгенографическими изменениями у пациентов с ИЛФ. Кроме того, авторы отметили, что изученные биомаркеры отражали выживаемость у пациентов с легочным фиброзом. Результаты многофакторного анализа сравнения поверхностно-активных сывороточных протеинов А и D и других, обычно определяемых параметров выживаемости при ИБЛ, позволили выделить SP-A и SP-D как прогностически перспективные маркеры [123]. Однако авторы не указали стадии легочных процессов, наличие признаков активности воспалительных и фиброзных паттернов, не провели анализа с несомненными возрастными легочными изменениями, не учли статус курения у обследованных пациентов. Это, в определенной степени, снизило ценность исследования.

Р. Kunitake с соавторами изучили KL-6, SP-A и SP-D только в БАЛЖ больных саркоидозом легких. В результате зарегистрировали статистически значимое повышение KL-6 и SP-D, при этом, повышение SP-A было значительно менее существенным. KL-6 и SP-D имели прямую корреляцию между собой и с повышенными показателями лимфоцитов БАЛЖ. Отсутствовали корреляции с рентгенологическими изменениями органов грудной клетки, соотношением CD4/CD8 в БАЛЖ [166]. Несомненно, полученные данные являются важными, однако, некоторое различие в результатах со стороны сурфактантных белков настораживает. Ведь оба

сурфактантных биомаркера являются производными альвеолоцитов II порядка и/или бронхоальвеолярных эпителиальных клеток, следовательно, могут отражать воспаление на территории этих клеток. Кроме того, авторы не указали наличие у обследованных больных внелегочных проявлений, не разделили пациентов четко по рентгенологическим стадиям, указав лишь, что все пациенты имели II - III стадии легочного процесса, хотя между ними есть принципиальные отличия, касающиеся начала формирования легочного фиброза [171].

Н. Takahashi и соавт. исследовали SP-A и SP-D в динамике у 25 больных ИЛФ и показали, что наиболее высокие их значения были у пациентов, имевших наименьшую выживаемость. Это позволило авторам предположить важность этих маркеров с прогностической точки зрения [251]. Аналогичные результаты получены японскими исследователями, продемонстрировавшими на выборке 13 пациентов с ИЛФ 3-хлетнюю выживаемость: 9 больных, имевших максимально высокие показатели сурфактантных белков, умерли [83]. Прогностическая значимость сурфактантных белков также показана Н. Takahashi и соавторами в 2006 году [249]. Наиболее показательные результаты были получены В.W. Kinder и соавт. в исследовании 82 больных, прослеженных в течение 1 года, с морфологически подтвержденным диагнозом ИБЛ. После учета известных клинических предикторов смертности, они обнаружили, что каждое увеличение на 49 нг / мл от базового сывороточного уровня SP-A было связано с 3,3-кратным увеличением риска смертности (относительный риск 3,27; 95%, доверительный интервал, 1,49 до 7,17; $p = 0,003$) в первый год после рандомизации. Авторы нашли, что показатели SP-D в крови были близки к демонстрации вышеупомянутой корреляции, но статистически она не подтвердилась. Вместе с тем, площадь под ROC кривой, равная 0,89, позволила включить оба изученных биомаркера в список клинических предикторов неблагоприятных исходов [153].

Важным с точки зрения дифференциальной диагностики было недавнее исследование, проведенное совместно немецкими и греческими учеными. Авторы продемонстрировали, что наличие эмфиземы легких, затрудняющее диагностику на ранних стадиях интерстициального фиброза, не влияет на повышение сурфактантных белков [195, 198, 202, 215].

Вместе с тем, лишь единичные работы оценивают сурфактантные белки для ранней диагностики ИБЛ. Так, китайские ученые R.X. Zhai и соавт. доказали, что воздействие кремния приводят к изменению содержания всех классов сурфактантных белков (A, B, C, D) как в БАЛЖ, так и в сыворотке. Статистическая оценка результатов позволила авторам предположить, что сывороточные показатели SP-C и SP-D могут быть предложены в качестве ранних биомаркеров силикоза [272].

Интересные результаты были получены К. Naimi и соавт., которые показали, что повышение SP-D и KL-6 у больных с ИЛФ было статистически выше, чем у больных с бактериальной пневмонией. Сывороточный уровень SP-A у больных ИЛФ и бактериальной пневмонией повышался примерно одинаково [129].

Многие исследователи указывают на корреляцию SP-A и SP-D с показателями тестов 6-тиминутной ходьбы, диффузионной способности легких, результатами МСКТ органов грудной клетки у больных разными формами ИБЛ, однако, эти наблюдения основаны на крайне малых выборках больных [136, 97, 237].

Вместе с тем, есть лишь единичные публикации, указывающие на возможность рассматривать сурфактантные белки в качестве маркеров ранней диагностики ИБЛ.

Так, T. Ishikawa и соавт. показали, что в этой роли может быть использован SP-D. Более того, исследователи показали его преимущество перед таким биомаркером как KL-6, сывороточный уровень которого повышался вслед за появлением рентгенологических изменений на компьютерных томограммах органов грудной клетки. Увеличение SP-D в крови больных регистрировали

до того, как обнаруживались рентгенологические повреждения. Это исследование очень интересно тем, что в нем практически создана модель возможного острого поражения легочной ткани пегилированными интерферонами, применявшимся для лечения больных с гепатитом С [142].

Аналогичные результаты получены Y. Aono и соавт., которые показали увеличение сывороточного уровня SP-D у больных, получавших лечение блеомицином [89].

Немецкие исследователи показали, что исследование сурфактантов в БАЛЖ имеет ограниченное диагностическое значение, так как, по полученным ими результатам повышается только у 50% пациентов с ИЛФ [125].

Предположение о том, что применяя SP-A и SP-D, можно выявить респираторный дистресс синдром новорожденных, острый респираторный дистресс синдром взрослых высказали японские ученые, которые провели ряд собственных исследований и проанализировали аналогичные [167]. Определенный интерес вызывает вопрос о возможности динамически проследить течение ИБЛ. Так японскими учеными проведено пятилетнее наблюдение за 36 больными с раком легких, имевших лекарственный тип интерстициального поражения легких вследствие лечения ингибиторами рецепторов к эпидермальному фактору роста. В качестве серологических биомаркеров были выбраны KL-6 и SP-D. Показано, что у 14 умерших больных, уровень SP-D был максимально высоким, в то время как KL-6 оставался одинаковым в обеих группах (умерших и выживших). Выживаемость у пациентов, имевших уровень SP-D более 398 ng/mL, была значительно ниже, чем у лиц с меньшим показателем этого протеина. Полученные результаты позволили японским исследователям предложить применение сурфактантного протеина D в качестве прогностического серологического маркера у онкологических больных, получающих химиотерапию, в качестве показателя повреждения легочного интерстиция [200, 193]. Аналогичные данные получены также японскими учеными

кардио-респираторного клинического центра при одном из токийских медицинских университетов при исследовании ИБЛ в рамках системной склеродермии и других системных заболеваний соединительной ткани. Ими показано, что повышение концентрации в крови KL-6 и SP-D связано с активностью легочного процесса, что было отражено прямой корреляцией со снижением диффузионной активности легких, форсированной жизненной емкостью [264]. К таким же выводам пришла группа исследователей из римского медицинского университета г. Риото при изучении поражения легких у больных с полимиозитом/дерматомиозитом [177].

Гликопротеин муцинового типа СА 15-3

СА 15-3 — белок человека, относится к высокомолекулярным гликопротеинам муцинового типа. В здоровом организме находится на поверхности эпителиальных клеток, особенно в органах дыхания, молочной железе и матке. Экспрессируется активированными и неактивированными Т-лимфоцитами, имеет несколько изоформ. В больших количествах выделяется клетками эпителиальных и неэпителиальных опухолей при раках молочных желез, яичников. В частности, изоформа 7 экспрессируется только опухолевыми клетками, поэтому применяется как опухолевый маркер, использующийся при мониторинге течения и оценке эффективности терапии карциномы молочной железы [191, 182, 26]. Кроме того, описано, что СА 15-3 прямо коррелирует с другим высокомолекулярным гликопротеином Krebs von den Lunden-6 (KL – 6) и, по-видимому, может рассматриваться как альтернативный показатель активности альвеолита, ассоциированного с легочным фиброзом. Исследование, проведенное А. Kruit и соавторами показало, что муцин СА 15-3 может быть использован как альтернативный маркер муцина KL-6 в виде его достаточно высоких специфичности (92%) и чувствительности (72%) в диагностике ИБЛ, а также склеротических изменений при ИБЛ [165]. Недавно было высказано предположение, что СА 15-3 может

рассматриваться и как маркер прогрессирования заболевания при легочном фиброзе [264]. Вместе с тем, показана уязвимость этого параметра у женщин: незначительное его повышение может быть спровоцировано большим количеством факторов, например, гормональными физиологическими колебаниями, инсоляцией, ношением плотно прилегающего к молочным железам белья и т.д. Это, несомненно, лимитирует применение указанного лабораторного маркера [99, 98, 26, 223].

Некоторые ученые провели исследования, в которых показана корреляция СА 15-3 с сурфактантными белками SP-A и SP-D, реже с KL-6 [157, 138]. Однако представленные исследования единичны, проведены на малых выборках больных, в связи с чем, остаются нерешенными вопросы о диагностической и прогностической значимости СА 15-3 в ранней диагностике интерстициального легочного фиброза.

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6)

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 является человеческим муцином, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами II типа [265]. Японские ученые исследовали ряд биомаркеров у 43 больных с морфологически неподтвержденным саркоидозом, что снижало ценность полученных результатов, на основании которых авторами были выдвинуты предположения о том, что сывороточная активность SIL-2R, лизоцима, KL-6 могут отражать лимфоцитарный альвеолит в рамках саркоидоза легких. Кроме того, ими было отмечено, что повышение этого гликопротеина ассоциировалось с наличием паренхиматозных инфильтратов при легочном саркоидозе [191].

Концентрация KL-6 в сыворотке крови, как было показано, повышается у больных ИЛФ и коррелирует с повышением риска летальности [143, 200, 201]. Маркером, сходным с KL-6, является отечественный маркер альвеоломуцин (3EG5) [4]. Следует отметить сложность преаналитического

этапа в определении указанных параметров, их достаточно высокую стоимость [161, 162]. К сожалению, в настоящее время применение обоих маркеров в отечественной лабораторной практике ограничено, несмотря на их несомненную перспективность.

Морфологическая молекулярная диагностика

Метод молекулярной диагностики поврежденных тканей в биоптатах легочной ткани заслуживает особого интереса, т.к. позволяет одновременно оценить характер морфологических изменений и выявить экспрессию ими маркеров воспаления и фиброгенеза. Так, отечественными морфологами изучены морфологические и молекулярно-биологические особенности повреждения и репарации зон ниш стволовых клеток (НСК) респираторных отделов легких и намечены пути изучения возникших в них изменений в патогенезе ИЛФ. Применяли иммуногистохимический метод для выявления антител к матриксным металлопротеиназам (ММП)-1, -2, -7, ингибитору ММП (TIMP-4), маркеру пролиферации PCNA, тромбоцитарноподобному фактору роста (PDGF), эпидермальному фактору роста, фактору роста фибробластов типа basic, маркерам клеток, участвующих в репарации. Авторами показано, что в патогенезе и морфогенезе ИЛФ важнейшую роль играет вовлеченность в процесс зон НСК легочной ткани, что приводит к последующей неполноценной репарации. Ими сделано предположение о том, что при ИЛФ к неполноценной, возможно, незавершенной репарации приводит нарушение процессов мезенхимально-эпителиальной / эпителиально-мезенхимальной трансформации. Об этом свидетельствует появление в зонах НСК клеток с миофибробластическим фенотипом, одновременно экспрессирующих маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки, а также маркеры стволовых клеток. Морфологи высказали предположение о том, что клетки с миофибробластическим фенотипом, репарирующие разрушенные базальные мембраны и сохраняющиеся в зонах НСК, можно рассматривать в качестве маркеров,

появление которых свидетельствует о нарушении нормальной репарации легочной ткани в результате срыва программы мезенхимально-эпителиальной трансформации. При своеобразном извращении программы мезенхимально-эпителиальной трансформации в случае ИЛФ в последующем не только формируется терминальный легочный фиброз - «сотовое» легкое, но и с высокой частотой развивается рак [18]. В литературе широко обсуждаются вопросы оптимизации прижизненной морфологической диагностики патологических процессов, в том числе легких. Полученные нашими учеными результаты иммуногистохимических исследований настраивают на поиск прогностически значимых маркеров и в ИБЛ [44, 45]. Вместе с тем, проведение биопсии легких затруднительно, в виде определенной травматичности процедуры, длительного срока восстановления уже пораженных тканей и нанесения дополнительной травмы, в зоне которой, несомненно, будет сформирован дополнительный фиброзный очаг. Крайне редки случаи повторной биопсии легочной ткани, соответственно отсутствует возможность проведения динамической оценки течения легочного процесса.

1.5. Заключение

Согласно совместной официальной декларации американского и европейского респираторных обществ об обновлении международной мультидисциплинарной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний саркоидоз и идиопатический легочный фиброз относятся к одной группе заболеваний неизвестной этиологии, при этом известно, что они самые часто встречающиеся, наиболее трудны в диагностике, требуют максимально раннего начала лечения. Это обуславливает необходимость поиска наиболее простых, доступных в рутинной практике методов диагностики, в том числе лабораторных.

В международном пульмонологическом сообществе в настоящее время продолжается активный поиск лабораторных биомаркеров, которые смогли

бы существенно улучшить диагностику ИБЛ, и, дополнив клиническую и инструментальную картину заболеваний, способствовали бы распознаванию обострений хронических форм этих нозологий.

Клинические проявления саркоидоза многообразны, более того, отсутствие специфических диагностических тестов, как инструментальных, так и морфологических затрудняет диагностику заболевания.

ИБЛ в целом, ИЛФ, саркоидоз при хроническом течении являются прогрессирующими заболеваниями, часто с неблагоприятным прогнозом. В последнее десятилетие благодаря разработке клинических, рентгенологических, морфологических диагностических критериев появилась возможность выявлять эти поражения на курабельных стадиях. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время клинические данные не позволяют точно прогнозировать прогрессирование заболеваний. Таким образом, существует необходимость определения и валидации диагностических биомаркеров, специфичных для альвеолита и начальных проявлений пневмофиброза, как общих патогенетических стадий ИЛФ и саркоидоза. Наиболее перспективными в настоящее время представляются муцины - производные альвеолоцитов второго порядка, которые, по данным разных авторов, показывают активность воспаления в легочном интерстиции, на территории альвеоло-капиллярного барьера, а также отражают выраженность процессов формирования фиброза. Одними из наиболее перспективных в этом аспекте обсуждаются SP-A, SP-D, однако, исследования, выполненные с применением этих маркеров малочисленны.

Таким образом, в связи с вышеизложенным, представляется целесообразным изучение сурфактантных протеинов SP-A, SP-D у больных, страдающих ИЛФ, саркоидозом в качестве маркеров активности и прогрессирования легочного поражения.

Глава II. Материалы и методы

Работа выполнялась с 2012 по 2017 год на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин), клинической базой было отделение пульмонологии и профпатологии клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

Планирование исследования проводили в соответствии с результатами предварительного статистического анализа базы данных, в состав которой вошли 557 больных ИБЛ. После введения критериев включения и исключения, было проведено исследования SP-A, SP-D у 30 пациентов с саркоидозом, 30 пациентов с ИЛФ, 25 здоровых лиц. Получены достоверные корреляции между выборками больные – здоровые ($p < 0,005$). Это послужило основанием спланировать наше исследование.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В исследование включен 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. Контрольную группу составили 20 человек, сопоставимые по возрасту ($45,1 \pm 15,1$ лет) с обследованными пациентами, проходившими диспансерное обследование и признанные здоровыми. Достоверных различий среднего между группами обследованных лиц по показателю «возраст» не обнаружено, что подтверждает соответствие критериям включения и подбора контрольной группы (таблица 2).

Диагноз ИБЛ определяли в соответствии с диагностическими критериями: для ИЛФ – согласно федеральным клиническим рекомендациям [74]; для саркоидоза – согласно федеральным согласительным клиническим рекомендациям [72].

Период наблюдения за каждым из больных составлял не менее 1 года, в среднем 1-3 года.

Таблица 2
Характеристика обследованных пациентов по возрасту и полу (демографическая) (n=101)

Средний возраст, лет	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение
Все обследованные, n=101			
48,5	45,6 – 51,4	1,45	14,6
Группа больных с ИЛФ, n= 40 (м 15, ж 24)			
51,7	46,9 – 56,4	2,35	14,9
Группа больных с саркоидозом, n= 41(м 13, ж 28)			
47,1	42,7 – 51,4	2,15	13,8
Группа контроля, n = 20 (м 10, ж 10)			
45,1	38,0 – 52,1	3,41	15,1

Критерии включения в исследование:

- возраст пациента 18 – 75 лет
- наличие добровольного информированного согласия
- морфологическое подтверждение диагноза ИЛФ или саркоидоза
- статус некурящего
- отсутствие медикаментозного лечения, в том числе глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами

Критерии исключения:

- саркоидоз с изолированным поражением внутригрудных лимфатических узлов
- сопутствующая патология органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма), бронхолёгочные инфекции
- АГ II, III степени

- прием и-АПФ
- онкологические заболевания
- врождённые или приобретенные пороки сердца
- хроническая левожелудочковая сердечная недостаточность
- нарушение мозгового кровообращения
- статус курящего

У всех больных проводилось морфологическое подтверждение диагноза. У больных ИЛФ выполнялась 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.

Таблица 3
Частота морфологического подтверждения диагнозов у обследованных больных (n=81)

Орган/ткань, взятые для морфологического исследования	Группа ИЛФ (n=40)	Группа саркоидоза (n=41)
легкое	40 (100%)	21 (51,2%)
ВГЛУ	0 (0,0%)	3 (7,3%)
легкое+ВГЛУ	0 (0,0%)	8 (19,5%)
внелегочные ЛУ	0 (0,0%)	4 (9,8%)
кожа	0 (0,0%)	4 (9,8%)
молочная железа	0 (0,0%)	1 (2,4%)
параорбитальная область + легкое	0 (0,0%)	1 (2,4%)
бронх + легкое	0 (0,0%)	1 (2,4%)

5 больным выполнены биопсии легкого и одного из других органов (ВГЛУ, параорбитальной области, бронха, кожи).

2.2. Группирование больных

Все пациенты были распределены в две группы: группа ИЛФ (40 больных), группа саркоидоза (41 больной).

В каждой из групп больных с ИЛФ и с саркоидозом выявлены пациенты как с признаками альвеолита, так и прогрессирующего легочного фиброза. С целью дальнейшего изучения полученных результатов в зависимости от морфолого-рентгенологической стадии легочного процесса все обследованные пациенты были разделены на следующие подгруппы: в I вошло 32 пациента с морфолого-рентгенологическим признаком альвеолита, во II – 49 больных с рентгенологическими признаками прогрессирующего легочного фиброза. Всем больным проводилось стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование, клинический и биохимический анализы крови, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, легочные функциональные тесты (спирографию, в том числе с определением форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ, диффузионную способность легких – D_{LCO} , сатурацию кислорода методом пульсоксиметрии – Sat O_2 , выраженность одышки при физической нагрузке регистрировали в баллах по шкале mMRC [14]).

КТ-проявления активности ИБЛ в виде альвеолита оценивали по наличию рентгенологического феномена «матового стекла», а прогрессирование легочного фиброза по увеличению площади фиброза (от 20 до 50% и более) за год наблюдения. В группе больных с альвеолитом наряду с феноменом «матового стекла» регистрировали минимально выраженный легочный фиброз, составлявший менее 20% площади легких. Рентгенологический симптом «сотового легкого» регистрировали у больных с прогрессирующим фиброзом с объемом поражения 21-49% и более 50% площади легких, в целом у 14 (35%) пациентов.

2.3. Клиническое обследование больных

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование, клинический и биохимический анализы крови, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, легочные функциональные тесты (спирографию, диффузионную способность легких – DLco, сатурацию кислорода методом пульсоксиметрии).

При сборе анамнеза особое внимание уделяли наличию у пациентов жалоб на одышку, кашель, утомляемость, повышение температуры тела.

При осмотре регистрировали наличие хрипов, крепитации при аускультации легких, акцента второго тона над легочной артерией, увеличение печени, селезенки, любых высыпаний на коже, в том числе в виде узловатой эритемы.

Тип и степень дыхательной недостаточности определялись также с помощью респираторных шкал: шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council – mMRC) [170], шкала (оценочный тест) для подтверждения наличия бронхиальной обструкции при проведении дифференциальной диагностики - COPD Assessment Test (CAT) [145]. Толерантность к физическим нагрузкам оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы, который проводили пациентам в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [229, 254].

Таблица 4

Шкала выраженности одышки mMRC (modified Medical Research Council)

Балл выраженности одышки	Описание выраженности одышки
0	одышка возникает только во время тяжелых физических нагрузок

1	одышка возникает во время быстрой ходьбы по ровной местности или при подъеме на небольшое возвышение
2	по причине одышки больные ходят медленней своих ровесников либо, идя в собственном темпе по ровной местности, должны останавливаться, чтобы отдышаться
3	пройдя около 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности больной должен остановиться, чтобы отдышаться
4	одышка не позволяет больному выйти из дому и появляется при одевании или раздевании

Балл выраженности одышки соответствовал нормализованному показателю, учитываемому при введении показателя степени одышки в анализируемую базу данных (первичный материал).

Таблица 5

Оценка выраженности бронхообструкции (САТ)

Баллы	Степень обструкции
0 -10	Незначительная
11 -20	Умеренная
21 – 30	выраженная
31- 40	Чрезвычайно выраженная

Ни у одного из больных не было выявлено достоверной ХОБЛ, что подтверждалось как рентгенологическими данными, спирометрией, так и результатами оценочного теста выраженности бронхообструкции. Элементы бронхиолита выявлялись у больных с перестройкой легочной ткани по типу «сотового легкого».

2.4. Инструментальное обследование

Для оценки *функции внешнего дыхания* исследовались показатели жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁),

вычислялся индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Исследование проводилось на экспертном спирометре Spirolab I New (производство ФРГ), с использованием программного обеспечения WinspiroPRO, имеющем соответствие стандартам ATS (Американское Торакальное Общество) и ERS (Европейское Респираторное Общество), по стандартной методике утром, натощак, после пятнадцатиминутного отдыха. Полученные результаты сопоставляли с должными величинами (таблица 6) [86].

Таблица 6

Показатели спирографии в норме

показатель	Нормальное значение для взрослого, в % от должного
ЖЕЛ	85 – 120%
ФЖЕЛ	85 – 130%
ОФВ ₁	> 85

Сатурацию кислорода оценивали методом пульсоксиметрии и оксиметрии на экспертном спирометре Spirolab I New (производство ФРГ), с использованием программного обеспечения WinspiroPRO, имеющем соответствие стандартам ATS (Американское Торакальное Общество) и ERS (Европейское Респираторное Общество), по стандартной методике, нормальной считалась сатурация кислорода, составляющая 98 – 100% (таблица 7).

Таблица 7

Степень оценки сатурации кислорода

Степень	Сатурация кислорода, %
0 (норма)	≥ 98
1	97 - 89
2	88 - 76
3	< 75

Степень сатурации кислорода послужила основой для введения в базу данных нормализованного показателя сатурации кислорода.

Диффузионную способность легких (Dlco) исследовали на спирометре для исследования диффузионной способности легких Masterscreen diffusion/pft/pft pro

(производитель: Jaeger / Carefusion, ФРГ). Применяли методику «одиночного вдоха» по оксиду азота. Диапазон нормальных значений в границах 5–95 перцентилей (приблизительно 80–120% от нормы). Классификация тяжести нарушений DL_{CO}: легкие (>60% от нормы), умеренные (40–60% от нормы), тяжелые (<39% от нормы). При интерпретации серийных результатов у того самого больного значительным считается изменение ≥ 15 –20% (таблица 8).

Таблица 8

Степень оценки диффузионной способности легких

Степень снижения	Диффузионная способность легких (DL _{CO} , %)
0 (норма)	$\geq 80 - 120$
1	79 - 60
2	40 - 59
3	< 39

Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе Asteon 4 (Toshiba, Япония: мультисрезовый КТ-сканер с возможностью одновременного сбора данных 32 срезов толщиной 0,5 мм).

Использовались режимы реконструкции для улучшения визуализации интерстициальных структур в легких. При исследовании оценивали степень фиброза лёгких, выраженность интерстициальных изменений, активность альвеолита, измеряли диаметр ствола лёгочной артерии, размеры внутригрудных лимфатических узлов.

Для определения выраженности фиброза лёгких у пациентов использовали полуколичественную систему оценки по 5-ти бальной шкале (таблица 9).

Таблица 9

Степень выраженности фиброза легких по результатам МСКТ

Баллы	Описание
1	наличие утолщений междольковых и межальвеолярных перегородок, при этом отсутствуют признаки «сотового лёгкого»

2	интерстициальный фиброз и/или «сотое лёгкое» составляют менее 20% площади легких
3	интерстициальный фиброз и/или «сотое лёгкое» составляют менее 20 - 49% площади легких
4	интерстициальный фиброз и/или «сотое лёгкое» составляют более 50% площади легких

КТ-проявления активности ИБЛ в виде альвеолита оценивали по наличию рентгенологического феномена «матового стекла», а прогрессирование легочного фиброза по наличию рентгенологического феномена «сотое лёгкое» и баллам выраженности интерстициального фиброза, считая 3 и более баллов.

Подтверждение АГ и ее степени проводили методом динамического наблюдения за АД, его суточным мониторингом, оценкой состояния органов-мишеней для АГ (сердце – гипертрофия миокарда левого желудочка, почки - суточная протеинурия, показатели креатинина крови).

Состояние сосудов малого круга кровообращения (основную легочную артерию) оценивали при помощи трансторакальной **эхокардиографии** с доплерографией на аппарате Vivid 7 («General Electric, США»). Определяли показатели гемодинамики и сократительной функции миокарда. Максимальное систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) определяли в непрерывноволновом доплеровском режиме. Расчёт величины СДЛА проводили по скорости струи трикуспидальной регургитации. С помощью модифицированного уравнения Бернулли [19, 22]. Давление в правом предсердии оценивалось по способу, основанному на определении диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее реакции на глубокий вдох. Наличие лёгочной гипертензии определяли при СДЛА больше 30мм рт.ст. в покое [67, 86]. Для оценки выраженности легочной гипертензии (ЛГ) использовали классификацию, основанную на степени повышения СДЛА, [67, 124] (таблица 10).

Таблица 10

Классификация легочной гипертензии

Степень	Описание	СД в ЛА, мм рт ст
0	отсутствие ЛГ	< 20
1	умеренная ЛГ	30–50
2	значительная ЛГ	50–80
3	выраженная ЛГ	> 80

ЛГ констатировали при среднем давлении в легочной артерии, превышавшем 20 мм рт. ст.

Тест 6-тиминутной ходьбы для определения толерантности к физической нагрузке проводили по стандартной методике [229, 254] с оценкой результатов по количеству пройденных метров (таблица 11).

Таблица 11

Степень толерантности физической нагрузки, 6-ти минутный тест

Степень толерантности к физической нагрузке	Дистанция, пройденная больным, метры
0	преодоление расстояния > 551 м
1	преодоление расстояния от 426 до 550 м
2	преодоление расстояния от 301 до 425 м
3	преодоление расстояния от 150 до 300 м
4	преодоление расстояния менее 150 м

Степень толерантности к физической нагрузке легла в основу нормализованного показателя теста 6-ти минутной ходьбы для введения в базу для статистической обработки первичного материала.

2.5. Лабораторное обследование

У всех пациентов определяли маркеры воспаления, в том числе С-реактивный белок (СРБ), общий анализ крови, общий анализ мочи, в

биохимическом анализе крови оценивали параметры, характеризующие функции печени, почек (АЛТ, АСТ, γ -ГТ, альбумин, протромбин, щелочную фосфатазу, креатинин, глюкозу). Кроме того, выполняли забор крови для определения специальных лабораторных маркеров (таблица 12).

Таблица 12

Исследованные лабораторные маркеры

Лабораторный маркер	Расшифровка	Референсные значения
СРБ	С-реактивный белок	0 – 0,8 мг/дл
СА 15-3	онко-маркер молочной железы	0 -30 ед/л
ЛДГ	лактатдегидрогеназа	10 – 400 ед/л
АПФ	активность ангиотензин-превращающего фермента	0 – 70 ед/л
креатинин	креатинин сыворотки крови	0,4 – 1,3 мг/дл
SP-A	сурфактантный протеин А	20 – 100 нг/мл
SP-D	сурфактантный протеин D	20 – 100 нг/мл
ПУ суточная	протеинурия суточная	0 – 150 мг/сут

Определение сурфактантных белков А (SPA), D (SPD) выполняли методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) в соответствии с рекомендациями производителя (набор реактивов Human Surfactant Protein A ELISA, 69 RD191139200R, BioVendor, США; Human Surfactant Protein D ELISA, RD194059101, BioVendor, США), АПФ – калориметрическим методом. Лабораторные тесты выполнены в центральной межклинической лаборатории ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

КТ-проявления активности ИБЛ в виде альвеолита оценивали по наличию рентгенологического феномена «матового стекла», а прогрессирование легочного фиброза по увеличению площади фиброза (от 20 до 50% и более) за год наблюдения. В группе больных с альвеолитом наряду с феноменом «матового стекла» регистрировали минимально выраженный легочный фиброз, составлявший менее 20% площади легких.

2.6 Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA Advanced [http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Advanced].

Проведены первичный и вторичный статистические анализы.

Первичный статистический анализ включал описательную статистику, построение гистограмм, корреляционный и кластерный анализы. 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 [31].

Для каждого исследуемого параметра проведен анализ частот. Применены методы Kolmogorov-Smirnov и Lilliefors. Установлено, что для большинства полученных данных распределение является ненормальным (таблица 13).

Таблица 13

Анализ частот полученных результатов (n=101)

показатель	Группа ИЛФ		Группа саркоидоза	
	по Kolmogorov-Smirnov	по Lilliefors	по Kolmogorov-Smirnov	по Lilliefors
Возраст	p>0,20	p>0,20	p>0,20	p<0,10
ЖЕЛ	p>0,20	p<0,05	p>0,20	p>0,20
ФЖЕЛ	p>0,20	p<0,10	p>0,20	p<0,15
ОФВ ₁	p>0,20	p<0,15	p>0,20	p>0,20
АПФ крови	p>0,20	p<0,05	p>0,20	p<0,10
Креатинин крови	p<0,05	p<0,01	p>0,20	p<0,15
Сатурация O ₂	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01

mMRC	p<0,10	p<0,01	p<0,01	p<0,01
CAT	p>0,20	p<0,01	p<0,01	p<0,01
6MIN	p>0,20	p<0,05	p>0,20	p>0,20
6MINnorm	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
SP-A	p<0,05	p<0,01	p>0,20	p<0,05
SP-D	p>0,20	p<0,05	p>0,20	p>0,20
DLco	p>0,20	p<0,15	p<0,20	p<0,01
ЛДГ	p>0,20	p>0,20	p>0,20	p>0,20
СРБ	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
СА-15-3	p<0,01	p<0,01	p>0,20	p<0,15

p>0,05 – нормальное распределение

p<0,05 - ненормальное распределение

Учитывая, что большинство исследуемых показателей имели ненормальное распределение, в статистическом анализе выбраны непараметрические методы.

Методы сравнения независимых групп проведены по Kolmogorov-Smirnov Test (Spreadsheet25) и по Mann-Whitney (Spreadsheet25), достоверными считались результаты при p<0,05. Сочетание качественных и количественных показателей определило необходимость использования обоих методов статистического анализа. Непараметрическую ширину распределения представляли в виде четырех квартилей: нижний – 10%, верхний – 75%, 25%, 50% (медиана). Качественные показатели сравнивали по частоте встречаемости в группах (анализ таблиц частот, анализ таблиц сопряженности).

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 корреляционного анализа определили необходимость проведения кластерного анализа (вторичный статистический анализ). Итогами процедуры кластеризации явилось выделение подгрупп больных с исключением (предельной минимизацией) гетерогенности внутри групп ИЛФ и саркоидоза, формирование новых двух подгрупп (кластеров)

объектов исследования, в каждой из которых содержались сходные наблюдения: I подгруппа – больные ИЛФ и саркоидозом с альвеолитом, II подгруппа – больные ИЛФ и саркоидозом с прогрессирующим легочным фиброзом. Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту между собой и с контролем. В рамках вторичного статистического анализа применяли регрессионные методы – бинарную логистическую регрессию и многофакторный анализ. Дальнейший статистический анализ подгрупп выявил ряд признаков, по которым эти подгруппы достоверно различались.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных.

Среди клинических проявлений с одинаковой частотой преобладали кашель, крепитация в группах больных ИЛФ и саркоидоза. Одышка, астенический синдром достоверно чаще регистрировали у пациентов с ИЛФ ($p < 0,05$) (таблица 14). У 53% больных ИЛФ, 80% пациентов с саркоидозом регистрировали внелегочные проявления (таблица 14). Кашель у больных в обеих группах характеризовался больными как сухой, редко с отхождением скудной мокроты светлого цвета без примесей.

Таблица 14

Клинические проявления у обследованных больных (n=81)

Параметры	Группа ИЛФ, n=40	Группа саркоидоза, n=41	p
Одышка	40 (100%)	26 (63%)	<0,05
Кашель	38 (95 %)	39 (95%)	>0,05
Астенический синдром	40 (100%)	15 (37%)	<0,05
Крепитация	36 (90%)	37 (85%)	>0,05
Внелегочные проявления	21 (53%)	33 (80%)	<0,05
Суставной синдром	19 (48%)	12 (29%)	<0,05

Вовлечение внелегочных органов и систем выявляли с более высокой частотой у больных саркоидозом, в обеих группах лидировал суставной синдром (таблицы 14, 15).

Таблица 15
Частота внелегочных проявлений у обследованных больных (n=81)

Группа больных	Внелегочные проявления	
	есть	нет
Больные с ИЛФ (n=40)	21 (52,5%)	19 (47,5%)
Больные с саркоидозом (n=41)	33 (80,5%)	8 (19,5%)
Всего (n=81):	52 (64,2%)	29 (35,8%)

Спектр внелегочных проявлений среди обследованных больных включал также поражение печени и селезенки в обеих группах больных, вовлечение сердца, ЦНС, органа зрения и параорбитальной области, кожи - только в группе больных саркоидозом. Только у 2 больных ИЛФ отмечался симптом «пальцев Гиппократата» (таблица 16, рис. 1).

Таблица 16
Частота и спектр внелегочных проявлений у обследованных больных (n=81)

Орган/ткань, взятые для морфологического исследования	Группа ИЛФ (n=40)	Группа саркоидоза (n=41)
сердце	0	2 (4,9%)
ЦНС	0	1 (2,4%)
орган зрения, параорбитальная область	0	3 (7,3%)
внелегочные ЛУ	0	7 (17,1%)
кожа	0	5 (12,2%)
печень, селезенка	1 (2,5%)	3 (7,3%)
суставы	18 (45%)	12 (29,3%)
симптом «пальцы Гиппократата»	2 (5%)	0
Всего:	21 (52,5%)	33(80,5%)



Рисунок 1. Симптом «пальцы Гипократа» у больной К., 51года с диагнозом ИЛФ, стадия сформированного «сотового легкого», ДН III степени

В обеих основных группах обследованных больных выявляли легочную гипертензию (ЛГ). Чаще этот признак диагностировали в группе ИЛФ, в которой ее частота составила 27,5%, при этом ЛГ первой степени выявили у 17,5% больных, второй степени – у 10% ($p < 0,05$). Достоверно реже ЛГ диагностировали в группе саркоидоза – 4,9%, причем только первой степени (таблица 17).

Таблица 17

Частота легочной гипертензии у обследованных больных (n=81)

Группа больных	Легочная гипертензия		
	есть	нет	
Больные с ИЛФ (n=40)	11 (27,5%)		29 (72,5%)
	1-я степень	2-я степень	
	7 (17,5%)	4 (10,0%)	
Больные с саркоидозом (n=41)	2 (4,9%)		37 (95,1%)
	1-я степень	2-я степень	
	2 (4,9%)	0 (0,0%)	

Летальные исходы отмечены только в группе больных ИЛФ у 2 пациентов (5,0%) (таблица 18). Причиной в обоих наблюдениях была нарастающая легочно-сердечная недостаточность.

Таблица 18

Частота летальных исходов в группах обследованных больных (n=81)

Группа больных	Летальный исход		
	есть	нет	p
Больные с ИЛФ (n=40)	2 (5,0%)	38 (95,0%)	<0,001
Больные с саркоидозом (n=41)	0 (0,0%)	41 (100,0%)	<0,001
Всего (n=81)	2(2,5%)	79 (97,5%)	<0,001

3.2. Оценка респираторной функции

Одышка, степень выраженности которой оценивалась по общепринятой шкале mMRC, была достоверно более значимой в группе больных ИЛФ по сравнению с группой больных саркоидозом ($p < 0,05$). Показатели одышки, выраженные в баллах, были достоверно выше в обеих группах больных по сравнению с контрольной ($p < 0,001$) (таблица 19).

Таблица 19

Результаты теста оценки одышки (по шкале выраженности одышки mMRC) в группах обследованных лиц (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n= 40					
Балл выраженности одышки, ед	2,7	2,4 – 3,0	0,2	1,1	* p<0,001 ** p<0,001
Группа больных с саркоидозом, n= 41					
Балл выраженности одышки, ед	1,6	1,2 – 1,8	0,1	0,6	* p<0,001 ** p<0,001
Группа контроля, n = 20					
Балл выраженности одышки, ед	0,2	0,01 – 0,4	0,1	0,4	** p<0,001

*различие между группами ИЛФ и саркоидоза

**различие между группами ИЛФ, саркоидоза и контроля

Толерантность к физической нагрузке, оцененная методом 6-ти минутной ходьбы, также была самой низкой в группе больных ИЛФ, в том

числе по сравнению с группой больных саркоидозом. Показатели пройденной дистанции, выраженные в метрах, были достоверно ниже в обеих группах больных по сравнению с контрольной ($p < 0,001$) (таблица 20).

Таблица 20

Результаты теста 6-тиминутной ходьбы (6 МХ) у обследованных лиц (n=101чел)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n= 40					
Пройденная дистанция, м	291,4	247,1 – 335,6	22,9	138,5	**<0,05 ***<0,001
Нормализованный показатель 6МХ*, ед	2,5	2,1 – 2,8	0,2	1,1	**<0,025 ***<0,001
Группа больных с саркоидозом, n= 41					
Пройденная дистанция, м	375,1	350,1 – 400,1	12,4	79,1	**<0,05 ***<0,001
Нормализованный показатель 6МХ, ед	1,9	1,7 – 2,1	0,1	0,7	**<0,025 ***<0,001
Группа контроля, n = 20					
Пройденная дистанция, м	687,0	637,5 – 736,5	23,7	105,8	***<0,001
Нормализованный показатель 6МХ, ед	0,2	0,0 – 0,3	0,1	0,4	***<0,001

*референсные значения нормализованного показателя 6МХ, ед.:

0 – 0,5– норма возрастная для лиц, старше 45 лет

1,0 -2,0 – умеренное снижение толерантности к физической нагрузке

2,5 и более - значительное снижение толерантности к физической нагрузке

**различие между группами ИЛФ и саркоидоза

***различие между группами ИЛФ, саркоидоза и контроля

Для объективизации степени утраты респираторной функции выполнялись спирометрия и исследование диффузионной способности легких. Показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ были достоверно ниже в обеих группах по сравнению с контрольной ($p < 0,001$). ОФВ₁ достоверно был ниже в группе ИЛФ по сравнению с контролем, а между группами саркоидоза и контроля различий по показателю ОФВ₁ получено не было ($p > 0,100$). Достоверная

разница отмечалась по всем спирометрическим показателям между группами пациентов ИЛФ и саркоидозом ($p < 0,001$) (таблица 21). В данной таблице приведен доверительный интервал среднего для большей наглядности распределения полученных результатов спирометрического исследования.

Таблица 21

Спирометрические показатели обследованных лиц (n=101 чел)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n= 40					
ЖЕЛ,%	72,9	65,7 – 80,2	3,6	22,6	* $<0,001$ ** $<0,001$
ФЖЕЛ,%	75,0	67,5 – 82,4	3,7	23,4	* $<0,001$ ** $<0,001$
ОФВ ₁ ,%	76,0	67,7 – 84,3	4,1	25,7	* $<0,001$ ** $<0,001$
Группа больных с саркоидозом, n= 41					
ЖЕЛ,%	90,2	85,2 – 95,3	2,5	15,7	* $<0,001$ *** $<0,001$
ФЖЕЛ,%	93,1	87,5 – 98,7	2,8	17,9	* $<0,001$ *** $<0,001$
ОФВ ₁ ,%	95,4	88,5 – 102,3	3,4	22,0	* $<0,001$ *** $>0,100$
Группа контроля, n = 20					
ЖЕЛ,%	106,6	101,4 – 111,8	2,5	11,1	** $<0,001$ *** $<0,001$
ФЖЕЛ,%	109,3	104,1 – 114,5	2,5	11,1	** $<0,001$ *** $<0,001$
ОФВ ₁ ,%	93,8	93,8 – 99,5	1,4	6,0	** $<0,001$ *** $>0,100$

*различие между группами ИЛФ и саркоидоза

**различие между группой ИЛФ и контролем

***различие между группой саркоидоза и контролем

Дыхательная недостаточность, выявленная в группах больных, имела преимущественно рестриктивный характер, основные показатели представлены в таблице 22. Получены достоверные различия между всеми группами больных и контрольной группой ($p < 0,001$), а также между группами больных ИЛФ и саркоидозом ($p < 0,001$).

Таблица 22

Сравнение показателей рестриктивных функциональных нарушений у больных ИЛФ и здоровых лиц (контрольная группа) (метод Kolmogorov-Smirnov) (n=101чел)

Показатель	Группа ИЛФ (n=40) Среднее ± СТО	Группа саркоидоза (n=41) Среднее ± СТО	Группа контроля (n=20) Среднее ± СТО	p
ЖЕЛ (VC), % от должного	72,9±22,8	90,2±15,7	106,6±11,1	*<0,001 **<0,001
ФЖЕЛ (FVC), % от должного	74,9±23,4	93,1±17,8	109,3±11,1	*<0,001 **<0,001
Диффузионная способность легких(Dlco), % от должного	64,9±17,3	80,1±10,4	94,5±4,5	*<0,001 **<0,001

СТО – среднее стандартное отклонение

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем, группой саркоидоза и контролем

Учитывая преобладание рестриктивного дефицита, у всех обследованных лиц определена диффузионная способность легких. Она оказалась сниженной в обеих основных группах обследованных пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), наименьшие показатели (более выраженное снижение диффузионной способности) отмечали в группе больных ИЛФ. Также регистрировали достоверное различие по Dlco между больными ИЛФ и саркоидозом, в группе больных ИЛФ они были достоверно ниже (таблица 23).

Таблица 23

Показатели диффузионной способности легких (DLco) у обследованных лиц (n=101)

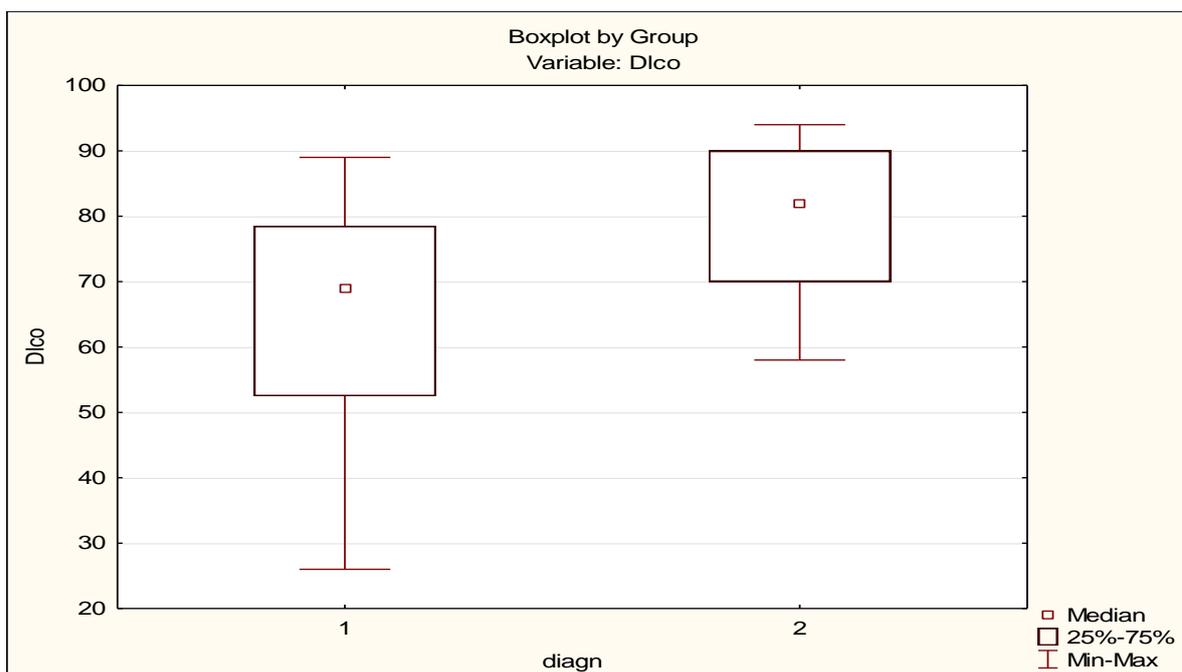
Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n= 40					
DLco,%	64,9	59,3 – 70,4	2,7	17,3	*<0,005 **<0,001

Группа больных с саркоидозом, n= 41					
DLco,%	80,1	76,8 – 83,4	1,6	10,4	*<0,005 **<0,001
Группа контроля, n = 20					
Dlco,%	94,5	92,4 – 96,6	1,0	4,5	**<0,001

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем, группой саркоидоза и контролем

Различие по показателю Dlco между группами больных нагляднее представлено на рисунке 2.



1 – группа больных ИЛФ, 2 – группа больных саркоидоза

Рисунок 2. Сравнение диффузионной способности легких (Dlco) в группах больных ИЛФ и саркоидозом

По данным спирометрии были получены результаты, свидетельствовавшие о наличии бронхообструкции во всех группах обследованных лиц, несмотря на отсутствие у них БА и ХОБЛ, статуса курения (см. критерии исключения). Максимальные частоту и тяжесть бронхообструктивного синдрома регистрировали у больных ИЛФ – 72,5%, достоверно реже и менее выраженной степени отмечали его у больных саркоидозом – 34,1%. Следует подчеркнуть, что только группа ИЛФ имела достоверное различие по этому синдрому с группой контроля ($p < 0,005$), различий между группой саркоидоза и группой ИЛФ по частоте

бронхообструкции не было ($p > 0,005$) (таблица 24). В то же время, выраженность синдрома была достоверно больше у больных саркоидозом по сравнению с контролем ($p < 0,005$).

Таблица 24

Частота бронхообструкции в группах обследованных лиц (n=101чел)

Группа больных	Наличие бронхообструкции			
	есть			нет
Больные с ИЛФ (n=40)	29 (72,5%), * $p < 0,001$ ** $p > 0,005$			11(27,5%)
	I степень	II степень	III степень	
	6 (15,0%)	17 (42,5%)	6(15,0%)	
Больные с саркоидозом (n=41)	14 (34,1%), *** $p < 0,005$ ** $p > 0,005$			27(65,9%)
	I степень	II степень	III степень	
	1(2,4%)	10 (24,4%)	3(7,3%)	
Контрольная группа (n=20)	7 (35,0%), * $p < 0,001$ *** $p < 0,005$			13(65,0%)
	I степень	II степень	III степень	
	7(35,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	

*различия между группой ИЛФ и группой контроля

**различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

*** различия между группой саркоидоза и контролем

У всех 43 больных с наличием признаков бронхообструктивного синдрома морфологически был констатирован признак бронхоолита, воспаления терминальных бронхиол, что объясняет наличие соответствующих респираторных показателей. С целью уточнения степени выраженности бронхообструктивного синдрома все участники исследования прошли соответствующий тест САТ, который подтвердил отсутствие у них ХОБЛ. Оценка результатов проводилась по шкале баллов, где 0 – 0,5 балла соответствовал варианту нормы, в том числе возрастной (старше 45 лет); 1-5 баллов – минимальной выраженности бронхообструкции, наличие более 8 баллов определяло диагноз ХОБЛ с большой вероятностью. В среднем во

всех группах баллы были минимальны (таблица 25). Ни у одного из участника исследования диагноз ХОБЛ установлен не был, в том числе морфологически.

Таблица 25

Результаты теста оценки наличия и выраженности бронхообструкции (по опроснику для больных ХОБЛ САТ) в группах обследованных лиц (n=101чел)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, N= 40					
Балл выраженности бронхообструкции, ед	2,7	2,4 – 3,0	0,2	1,1	*<0,01 **<0,01
Группа больных с саркоидозом, N= 41					
Балл выраженности бронхообструкции, ед	1,6	1,2 – 1,8	0,1	0,6	*<0,01 ***>0,10
Группа контроля, N = 20					
Балл выраженности бронхообструкции, ед	0,2	0,0 – 0,4	0,1	0,4	**<0,01 ***<0,01

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем,

***различия между группой саркоидоза и контролем

Показатели сатурации кислорода были достоверно снижены в обеих группах больных по сравнению с контролем ($p < 0,001$), группы больных также достоверно отличались между собой по этому показателю, с преобладанием его снижения в группе ИЛФ ($p < 0,025$) (таблица 26).

Таблица 26

Показатели сатурации кислорода (метод пульсоксиметрии) у обследованных лиц(n=101)

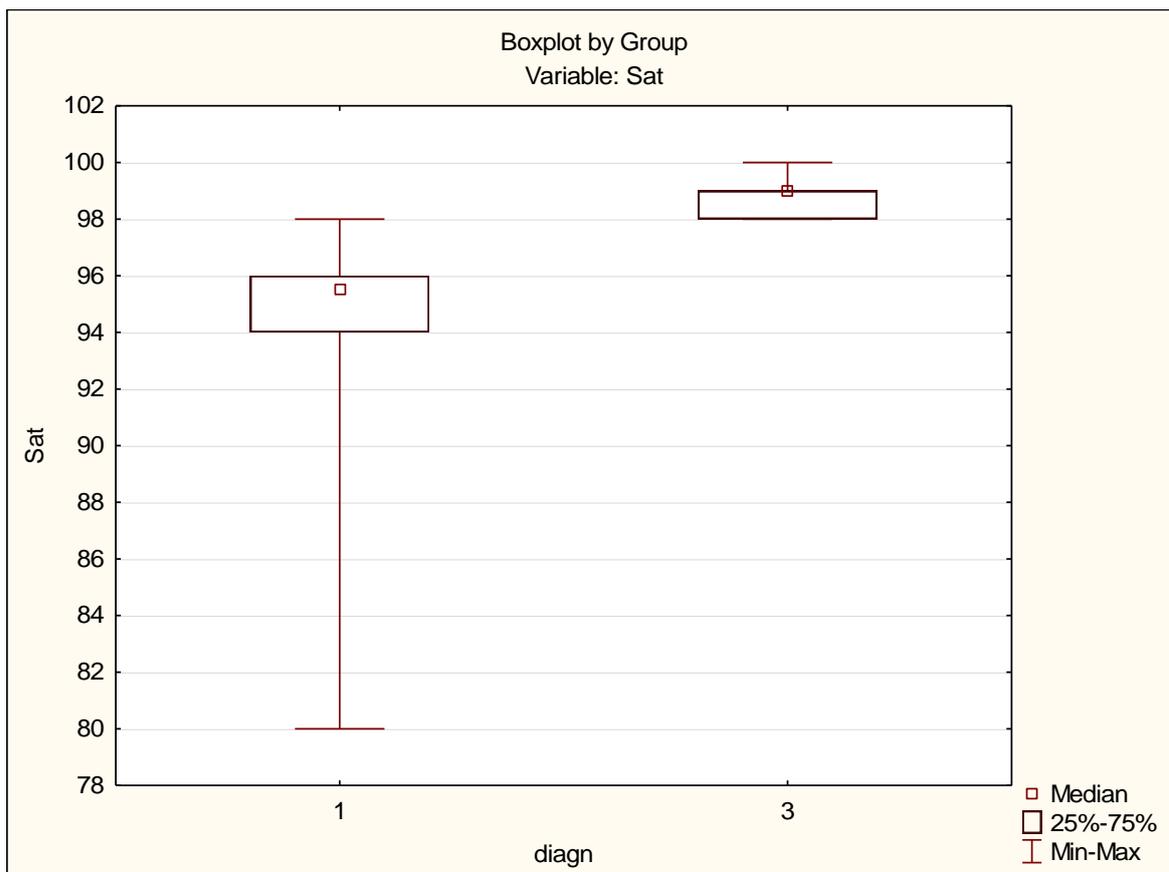
Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n= 40					
SatO ₂ ,%	94,4	93,4 – 95,4	0,5	3,2	*<0,025 **<0,001
Группа больных с саркоидозом, n= 41					
SatO ₂ ,%	96,3	96,0 – 96,6	0,1	0,9	*<0,025

					**<0,001
Группа контроля, n = 20					
SatO ₂ ,%	98,8	98,4 – 99,1	0,2	0,8	**<0,001

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем, группой саркоидоза и контролем

Наглядно достоверность различия по показателю сатурации кислорода (Sat) между группами больных ИЛФ и контролем представлена на рисунке 3.

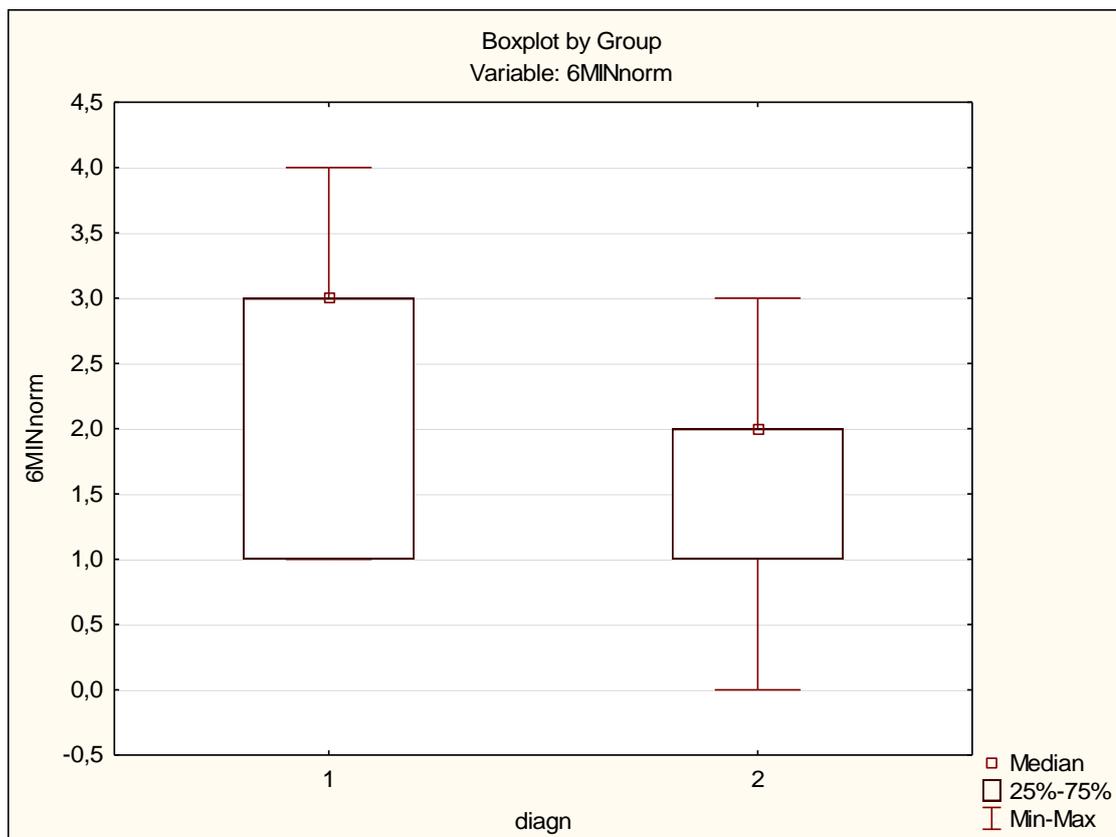


1 – группа ИЛФ, 3 – группа контроля

Рисунок 3. Сравнение средних величин сатурации кислорода в группе больных ИЛФ и контроле

Сравнение нормализованных показателей теста 6-тиминутной ходьбы между больными группы саркоидоза и контролем показало достоверное различие полученных результатов. Балл, отражающий наличие степень снижения толерантности к физической нагрузке, в группе саркоидоза достоверно ($1,9 \pm 0,74$) выше, чем в группе контроля ($0,15 \pm 0,37$) ($p < 0,001$). Различия между группами больных саркоидозом и ИЛФ по

нормализованному показателю теста 6-ти минутной ходьбы (6MINnorm) также были достоверны ($p < 0,025$) и представлены на рис. 4.



1 – группа ИЛФ, 2 – группа саркоидоза

Рисунок 4. Сравнение нормализованного показателя теста 6-минутной ходьбы между больными саркоидозом и ИЛФ.

В сводной таблице 27 представлено сравнение функциональных респираторных показателей в группах обследованных лиц: одышки, представленной в виде баллов по шкале mMRC, дистанции, пройденной обследованным в ходе выполнения теста 6-ти минутной ходьбы (6MIN), диффузионной способности, сатурацией кислорода, измеренной в покое. Все исследованные показатели в группах больных достоверно отличаются от группы контроля ($p < 0,001$). Преобладание нарушений достоверно отмечено в группе больных ИЛФ. Различия между группами обследованных больных саркоидозом и ИЛФ также имеют высокие степени достоверности.

Таблица 27

Сравнение функциональных респираторных показателей в группах больных ИЛФ, саркоидозом и контроля (метод Kolmogorov-Smirnov)

Показатель	Группа ИЛФ Среднее ± СТО	Группа саркоидоза Среднее ± СТО	Группа контроля Среднее ± СТО	р
mMRC, баллов	2,7±1,1	1,6±0,6	0,2±0,4	*<0,001 **<0,001
6 MIN, м	291,4±138,5	375,1±79,1	687,0±105,8	*<0,005 **<0,001
DLco, %	64,9±17,3	80,1±10,4	94,5±4,5	*<0,005 **<0,001
SatO ₂ , %	94,4±3,2	96,3±0,9	98,8±0,8	*<0,025 **<0,001

СТО – среднее стандартное отклонение

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем, группой саркоидоза и контролем

Группы больных ИЛФ и саркоидоза достоверно различались по функциональным показателям, а именно по диффузионной способности легких, выраженности одышки (шкала mMRC) и по толерантности к физической нагрузке (по тесту 6-ти минутной ходьбы). При анализе этих показателей в подгруппах больных, имеющих альвеолит или прогрессирующий фиброз, также получены достоверные различия, за исключением параметра сатурации кислорода, его показатели в подгруппах I и II имели достоверные отличия ($p < 0,005$), однако, они отсутствовали между подгруппой альвеолита и контролем по абсолютному показателю сатурации кислорода ($p > 0,01$) (таблица 28).

Таблица 28

Сравнение функциональных респираторных показателей в подгруппах больных, имеющих альвеолит (I), прогрессирующий фиброз (II) с контролем (метод Kolmogorov-Smirnov)

Показатель	Подгруппа I Среднее ± СТО	Подгруппа II Среднее ± СТО	Группа контроля Среднее ± СТО	p
mMRC, баллов	3,4±1,2	1,4±0,5	0,2±0,4	*<0,001 **<0,001 ***<0,001
6 MIN, м	427,1±61,3	203,7±101,2	687,0±105,8	*<0,001 **<0,001 ***<0,001
DLco, %	85,1±8,3	62,3±12,5	94,5±4,5	*<0,001 **<0,005 ***<0,001
SatO ₂ , %	97,1±0,8	92,1±3,6	98,8±0,8	*<0,005 **>0,01 ***<0,001

СТО – среднее стандартное отклонение

*различия между подгруппой I и подгруппой II

**различия между подгруппой I и контролем

***различия между подгруппой II и контролем

3.3. Оценка рентгенологических и морфологических показателей

Среди рентгенологических феноменов, соответствующих основным патогенетическим стадиям течения ИБЛ, у обследованных больных были выявлены рентгенологические проявления, представленные в таблице 29.

**Рентгенологические проявления, выявленные у обследованных лиц
(n=101)**

Название рентгенологического проявления	Описание рентгенологического проявления	Соответствующее клиническое проявление
феномен «матового стекла»	вариант уплотнения легочной ткани за счет преимущественного поражения стенки альвеолы, альвеолярно-капиллярного барьера	альвеолит
прогрессирующий фиброз легких	увеличение площади, занятой фиброзом, на 10% и более в течение не менее 12 месяцев	появление/нарастание признаков ДН
феномен «сотового легкого»	фиброзная перестройка легочной ткани с полной потерей респираторной функции	нарастание признаков ДН до максимально выраженных
минимально выраженный фиброз*	фиброз, занимающий менее 10-15% площади легких	ДН 0 – I степени
значительный фиброз легких	фиброз, занимающий более 20%, но менее 50% площади легких	ДН I – II степени
максимально выраженный фиброз легких	фиброз, занимающий более 50% площади легких	ДН III степени

*нередко выявляется у некурящих жителей крупных городов после 50 лет (рассматривается как вариант возрастной нормы) [152].

Частота встречаемости рентгенологических признаков, характеризующих воспаление и степень развития фиброза легких в группах обследованных лиц, представлена в таблице 30. В каждой из групп больных с ИЛФ и с саркоидозом выявлены пациенты как с признаками альвеолита (симптом «матового стекла»), так и фиброза легких более 21% их площади. Ни один из указанных рентгенологических признаков не встречался в контрольной группе.

**Частота встречаемости рентгенологических признаков у
обследованных лиц (n=101)**

Рентгенологический признак	Группа ИЛФ, n=40	Группа саркоидоза, n=41	Группа контроля, n=20	p
«матовое стекло»	26 (65,0%)	12 (29,3%)	0 (0,0%)	*<0,05 **<0,001 ***<0,001
«сотовое» легкое	14 (35,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*<0,001 **<0,001 ***<0,001
фиброз легких < 20%	10 (25,0%)	22 (53,7%)	3 (15,0%)	*<0,001 **<0,05 ***<0,001
фиброз легких 21-49%	16 (40,0%)	15 (36,6%)	0 (0,0%)	*>0,05 **<0,001 ***<0,001
фиброз легких > 50%	9 (22,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*<0,001 **<0,001 ***<0,001

* - различия между группами больных ИЛФ и саркоидозом

** - различия между группой ИЛФ и контролем

*** - различия между группой саркоидоза и контролем

Сравнение частоты выявления рентгенологических признаков «матового стекла» и фиброза легких показало отсутствие достоверных отличий между больными саркоидозом и ИЛФ ($p > 0,100$) по наличию фиброза легких, по признаку, характеризующему альвеолит группы достоверно различались с преобладанием этого признака у больных ИЛФ (таблица 31).

Таблица 31

**Сравнение частоты выявления рентгенологических признаков
«матового стекла» и фиброза легких в группах обследованных больных
(метод Kolmogorov-Smirnov) (n=81)**

Признак	Группа ИЛФ (n=40) %	Группа саркоидоза (n=41) %	p
«матовое стекло»	65,0	31,0	<0,025
фиброз легких	35,0	36,6	>0,100

В каждой из групп обследованных больных с ИЛФ и с саркоидозом выявлены пациенты как с признаками альвеолита, так и фиброза легких, выраженность которого по данным морфометрии составляла 2-3 балла, что эквивалентно рентгенологической характеристике легочного фиброза, составляющего более 21% площади легких (таблица 32).

Таблица 32

Сравнение частоты выявления морфологических признаков альвеолита и фиброза легких в группах обследованных больных (метод Kolmogorov-Smirnov) (n=81)

Признак	Группа ИЛФ (n=40)	Группа саркоидоза (n=41)	p
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 (таблица 32). В обеих группах отмечали проявления, характерные как для ранних, так и для поздних стадий ИБЛ, что уменьшало различия между группами. В связи с этим были выделены подгруппы по признаку наличия воспаления – альвеолита (подгруппа I) и по признаку наличия выраженного фиброза (подгруппа II) (таблица 33).

Таблица 33

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

Морфологические признаки	Группа ИЛФ, чел	Группа саркоидоза, чел	p
лимфогистиоцитарная инфильтрация	19	20	>0,100

интерстиция, в межалвеолярных перегородках			
лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, межалвеолярных 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 межалвеолярных перегородках

Отсутствие признаков гранулематозного воспаления в группе ИЛФ в силу диагностических морфологических критериев объясняло исключение проведения сравнение групп по этому параметру. Сравнение морфологических признаков в подгруппах I и II показало наличие достоверных различий по всем сопоставляемым параметрам (таблица 34).

Таблица 34.

Сопоставление морфологических проявлений (признаков) в подгруппах I и II (n=81)

Морфологические признаки	Подгруппа альвеолита, (n=32)	Подгруппа фиброза, (n=49)	p
лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, межалвеолярных перегородок	19	0	<0,001
лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, межалвеолярных перегородок с формированием «созревающих» гранулем	20	0	<0,001
начальные явления фиброза интерстиция *	36	0	<0,001
выраженный фиброз интерстиция	0	41	<0,001
бронхиолит	2	12	<0,001
формирование структур «сотового легкого»	0	8	<0,001
«зрелые», фиброзированные	0	19	<0,001

гранулемы			
-----------	--	--	--

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

Анализ частоты встречаемости рентгенологических признаков альвеолита и фиброза различной степени выраженности показало наличие достоверных различий между подгруппами I и II ($p < 0,001$) по всем изученным параметрам (таблица 35).

Таблица 35

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
«сотое 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%. Чаще отмечали ЛГ I степени, чем II – 18,4% против 8,2% (таблица 36).

Таблица 36

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 37).

Таблица 37

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, баллов	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

3.4. Оценка лабораторных показателей

Оценка лабораторных показателей проводилась между группами, подгруппами больных и контролем.

Незначительное повышение АПФ крови в группе ИЛФ по сравнению с нормой и контрольной группой было статистически недостоверным (при

сравнении независимых выборок использовался U критерий Манна-Уитни $p > 0,05$, двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова $p > 0,05$).

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 38).

Таблица 38

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

Достоверных различий концентрации креатинина крови при сравнении групп обследованных лиц отмечено не было (U критерий Манна-Уитни $p > 0,05$, двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова $p > 0,05$) (таблица 39), в связи с этим можно высказать предположение о том, что повышение сывороточного АПФ соответствует активности альвеолита, гранулематозного воспаления, а не связано с наличием у пациентов АГ. Это положение подтверждено результатами исследования активности АПФ в

группе больных альвеолитом (гранулематозным - больные с саркоидозом, негранулематозным – больные ИЛФ).

Таблица 39

Сывороточные показатели креатинина крови у обследованных лиц (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n=40					
Креатинин, мг/дл [#]	0,89	0,82 – 0,97	0,04	0,23	*>0,10 **>0,10
Группа больных с саркоидозом, n=41					
Креатинин, мг/дл	0,83	0,78 – 0,89	0,03	0,18	*>0,10 ***>0,10
Группа контроля, n=20					
Креатинин, мг/дл	0,76	0,72 – 0,80	0,02	0,09	**>0,10 ***>0,10

[#] диапазон референсных значений креатинина крови для здоровых лиц старше 18 лет: 0,5 – 1,4 мг/дл

*различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

**различия между группой ИЛФ и контролем,

***различия между группой саркоидоза и контролем

Показатели СА 15-3 были достоверно повышены в группах больных ИЛФ и саркоидоза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Между группами больных ИЛФ и саркоидоза установили, что СА 15-3 был достоверно выше у больных ИЛФ ($p < 0,025$) (таблица 40). Признаки онкологического процесса в молочных железах были исключены согласно стандартной методике.

Таблица 40

Сывороточные показатели СА 15-3 у обследованных лиц (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n=40					
СА 15-3, ед/мл*	35,6	26,5 – 44,7	4,5	28,5	**<0,025 ***<0,001
Группа больных с саркоидозом, n=41					

СА 15-3, ед/мл	21,9	17,9 – 25,9	2,0	12,7	**<0,025 ****<0,001
Группа контроля, n=20					
СА 15-3, ед/мл	3,5	2,0 – 5,0	0,7	3,1	***<0,001 ****<0,001

* референсные значения СА 15-3 крови для здоровых лиц старше 18 лет: до 20 ед/мл

**различия между группами ИЛФ и саркоидоза

***различия между группой ИЛФ и контролем,

****различия между группой саркоидоза и контролем

В обеих группах больных активность ЛДГ была достоверно выше, чем в контроле ($p > 0,100$). В группе больных с ИЛФ показатель активности ЛДГ был достоверно выше по сравнению с группой больных с саркоидозом ($p < 0,001$) (таблица 41).

Таблица 41

Сывороточные показатели ЛДГ у обследованных лиц (n=101)

Показатель	Среднее значение	Доверительный интервал среднего	Ошибка среднего	Стандартное отклонение	p
Группа больных с ИЛФ, n=40					
ЛДГ, ед/л	503,7	451,5 – 499,5	25,8	162,9	*<0,001 **<0,001
Группа больных с саркоидозом, n=41					
ЛДГ, ед/л	367,4	340,4 – 394,4	13,4	85,6	*<0,001 ***<0,001
Группа контроля, n=20					
ЛДГ, ед/л	75,6	71,7 – 79,8	1,9	8,7	***<0,001 ***<0,001

* референсные значения ЛДГ крови для здоровых лиц старше 18 лет: 70 - 400 ед/л

**различия между группой ИЛФ и группой саркоидоза

***различия между группой ИЛФ и контролем,

****различия между группой саркоидоза и контролем

В обеих подгруппах больных показатель активности АПФ был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$), максимальным достоверным повышением в подгруппе альвеолита по сравнению с подгруппой легочного фиброза ($p < 0,025$).

В обеих подгруппах показатель СА 15-3 был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Не установлено достоверного различия между обеими подгруппами больных по показателю СА 15-3 ($p > 0,100$).

Не установлено достоверных отличий по показателю креатинина крови ни между подгруппами обследованных больных, ни с контролем ($p>0,100$).

В обеих подгруппах активность ЛДГ была достоверно выше, чем в контроле ($p>0,100$). В подгруппе больных с прогрессирующим легочным фиброзом показатель активности ЛДГ был достоверно выше по сравнению в подгруппой больных с альвеолитом ($p<0,025$) (таблица 42).

Таблица 42

Сравнение серологических показателей АПФ, СА 15-3, креатинина, ЛДГ в подгруппах I и II (n=81) (метод Kolmogorov-Smirnov)

Показатель	Подгруппа I (альвеолит), n=32 Среднее ± СТО	Подгруппа II (прогр. фиброз), n=49 Среднее ± СТО	Группа контроля, n= 20 Среднее ± СТО	p
АПФ, Ед/л	76,9±5,1	68,1±2,2	12,8±2,5	*<0,025 **<0,001 ***<0,001
СА 15-3, ед/мл	29,1±1,9	31,9±0,8	3,5±0,7	*>0,100 **<0,001 ***<0,001
креатинин крови, мг/дл	0,85±0,03	0,87±0,06	0,76±0,09	*>0,100 **>0,100 ***>0,100
ЛДГ, мг/дл	450±17,1	481±20,9	75,6±1,9	*<0,025 **<0,001 ***<0,001

СТО – среднее стандартное отклонение
 *различия между подгруппой I и подгруппой II
 **различия между подгруппой I и контролем
 ***различия между подгруппой II и контролем

Показатели сурфактантных протеинов А 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 43, 44).

Таблица 43

**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 44

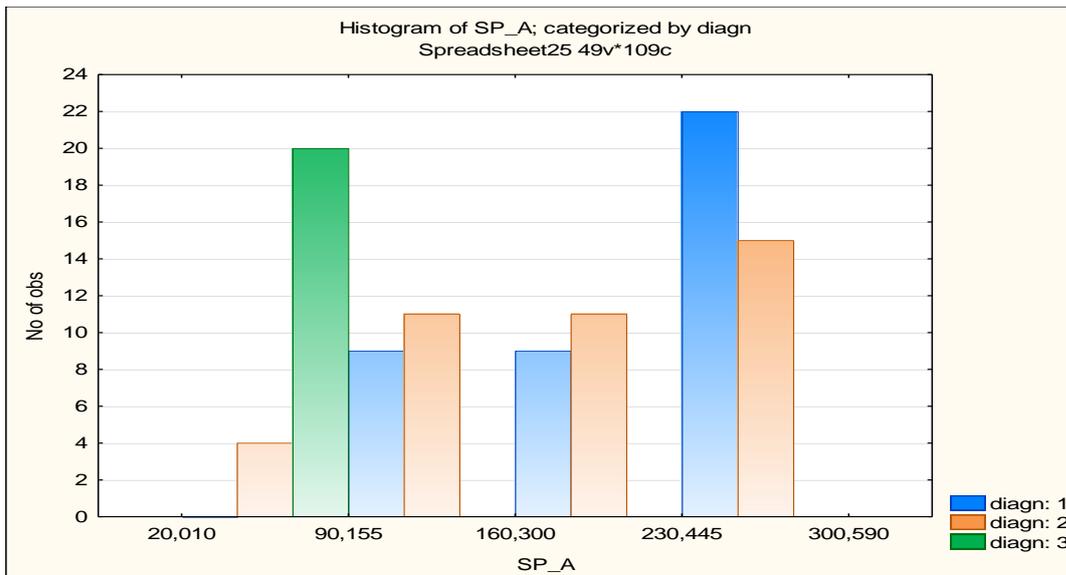
**Сравнение сывороточных показателей сурфактантных протеинов SP-A
и SP-D у больных ИЛФ и саркоидозом (метод Kolmogorov-Smirnov)
(n=101)**

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

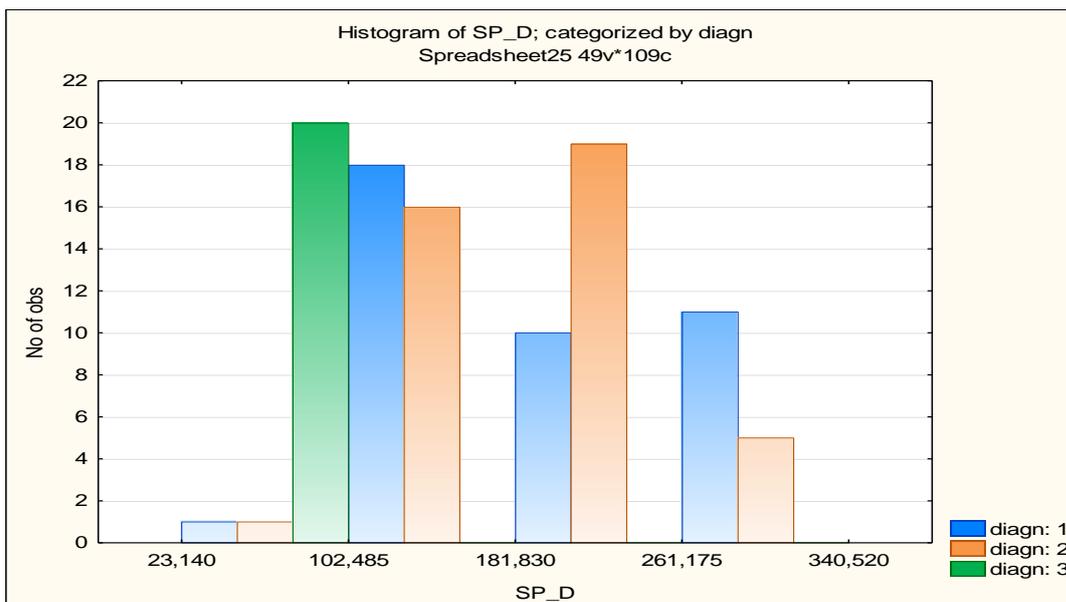
**различия между группами ИЛФ, саркоидоза и контролем

На гистограммах (рисунки 5 и 6) наглядно представлена найденная закономерность: повышение SP-A и SP-D отмечено как в группе больных саркоидозом, так и в группе ИЛФ.



diagn:1 – больные ИЛФ diagn 2: - больные саркоидозом diagn 3: - контроль

Рисунок 5. Распределение показателей SP-A у обследованных лиц



diagn:1 – больные ИЛФ diagn 2: - больные саркоидозом diagn 3: - контроль

Рисунок 6. Распределение показателей SP-D у обследованных лиц

Установлено достоверное различие показателей SP-A и SP-D в каждой из подгрупп обследованных больных 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 45).

Таблица 45

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

Приводим клиническое наблюдение пациентки из группы ИЛФ (подгруппа II, прогрессирующего легочного фиброза).

Клиническое наблюдение №1.

Больная К., 51 года, менеджер, обратилась в связи с одышкой, возникающей при умеренной физической нагрузке, малопродуктивным кашлем, с отхождением слизистой мокроты, выраженной утомляемостью.

Анамнез заболевания: Считает себя больной с 2002г., когда появились одышка при физической нагрузке, эпизодический сухой кашель по утрам. Диагностирована бронхиальная астма, непостоянно применяла бронхолитики с временным эффектом. Курение, в том числе пассивное отрицает, воздействия профессиональных вредных факторов нет. С 2008г. отмечает утолщения дистальных фаланг пальцев кистей и изменение ногтей в виде «часовых стекол» (рис.1) С 2010 г в связи с учащением эпизодов одышки, усилением кашля, в том числе в периоды цветения трав, начата терапия будесонидом 160 мкг и дигидратом формотерола фумаратом 4.5 мкг в сутки с эффектом. Пациентка указала, что последние 4-5 лет стала отмечать частые простудные заболевания (5-6 эпизодов за год). По результатам ежегодных медицинских осмотров, включавших общие анализы крови, мочи не выявляли патологии, на обзорных рентгенографиях органов грудной клетки находили умеренно выраженный пневмосклероз. Спирография год назад: ЖЕЛ 78,5%, ОФВ₁ 84,7%, индекс Тиффно 88,1%, что расценивалось как умеренно выраженные рестриктивные нарушения.

При осмотре во время поступления в клинику:

Состояние средней тяжести, обусловленное дыхательной недостаточностью. Телосложение астеническое, ИМТ=18,5. Кожные покровы бледные, сухие, чистые, отеков нет. Дистальные фаланги пальцев кистей, стоп утолщены по типу «барабанных палочек», ногти выпуклые - «часовые стекла». Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, выдох несколько удлинен, крепитация в базальных отделах с обеих сторон от нижней границы легких до углов лопаток. Частота дыхания в покое –18 в минуту, SatO₂=94%. Тоны сердца ясные ритмичные, ЧСС=Ps=80 в минуту. АД –123/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Данные дополнительного обследования.

Спирометрия: ЖЕЛ 66%, ОФВ₁ 71%. Тест с бронхолитиком отрицательный.

Диффузионная способность легких: DL_{CO} 27% (норма 98-100%).

КТ органов грудной клетки: В обоих легких определяется неравномерное уплотнение паренхимы по типу «матового стекла» с наличием в субплевральных отделах кистозной перестройки. Трахея и бронхи до уровня субсегментарных прослеживаются на всем протяжении, стенки бронхов без видимых изменений, просветы воздушны. Диафрагма обычно расположена. Жидкости в плевральных полостях нет. Сердце в размерах не увеличено, листок перикарда тонкий. Магистральные сосуды обычного калибра. В средостении определяется увеличенное количество лимфатических узлов до 10-11 мм в поперечнике. Заключение: КТ-картина фиброзирующего альвеолита (ИЛФ) с формированием «сотового» легкого.

Из лабораторных данных были также выявлены изменения: СОЭ 38 мм/ч, лактатдегидрогеназа 488ед/л (норма до 480). SP-A – 310нг/мл (норма до 100), SP-D 297,7 нг/мл (норма до 100).

Мофрологическое исследование ткани легкого (открытая видеоторакоскопическая биопсия легкого): морфологическая картина обычной интерстициальной пневмонии с формированием «сотового лёгкого», степень склероза 4-5 баллов и участками высокой активности воспаления - альвеолита.

Через 8 месяцев результаты обследования показали снижение сатурации кислорода в покое до 88%, прирост зоны фиброза на 12%, уменьшение зон «матового стекла» на 40%, повышение диаметра общей легочной артерии до 32 мм (норма до 25мм) (МСКТ органов грудной клетки), появилось разнонаправленная динамика сурфактантных белков: снижение по сравнению с предыдущим тестом SP-A 206,2нг/мл, повышение SP- D

281,9нг/мл, что отражало отрицательную динамику легочного процесса с нарастанием ДН и появлением ЛГ.

Приводим клиническое наблюдение больного, перенесшего обострение хронического саркоидоза с поражением сердца.

Клиническое наблюдение № 2.

Больной Х., 47 лет, инженер, некурящий, обратился в клинику в связи с постепенно возникшими одышкой при привычной физической нагрузке, кашлем без отхождения мокроты, кардиалгии, ощущения перебоев в работе сердца.

В анамнезе: флюорографическое исследование органов грудной клетки выявило увеличение внутригрудных лимфатических узлов и очаговые изменения в лёгких. Диагноз туберкулеза был исключен, заподозрен саркоидоз. Проведена открытая биопсия лёгкого. Морфологическое заключение: зрелые, наиболее вероятно, саркоидные гранулёмы без казеозного некроза в сочетании с лимфогистиоцитарной инфильтрацией в интерстиции легких (альвеолитом). Респираторные тесты указывали на незначительный дефицит функции дыхания по рестриктивному типу: ФЖЕЛ 80%, сатурация кислорода 96%, D_lco 78%. Дистанция, пройденная во время теста 6MIN, составила 390м. Лабораторные исследования: активность АПФ 196 ед/мл, SP-A – 287,1нг/мл, SP-D - 151,8 нг/мл. Суточное мониторирование ЭКГ зафиксировало 1257 наджелудочковых экстрасистол, в том числе по типу бигимении. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с технецием (^{99m}Tc) выявила диффузное некоронарогенное поражение миокарда, что в сопоставлении с другими результатами позволило диагностировать обострение хронического саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов (II рентгенологической стадии) и сердца (некоронарогенное поражение миокарда). С учетом выраженного системного воспаления, вовлечения сердца в саркоидозный процесс назначен метипред 16мг/сут, проведено 3 сеанса «пульс»-терапии преднизолоном в суммарной дозе 1500мг. В результате оценки состояния через 9 месяцев получена положительная динамика. Больной перестал ощущать одышку при физических нагрузках, в том числе превышающих привычные для него, исчезли кашель, кардиалгии, ощущения перебоев в работе сердца. Респираторные тесты показали отсутствие изменений: ФЖЕЛ 95%, сатурация кислорода 98%, D_lco 94%. Дистанция, пройденная во время теста 6MIN, составила 510м. Лабораторные исследования: активность АПФ 39 ед/мл (норма), снижение до нормальных уровней обоих сурфактантных протеинов: SP-A – 47,3нг/мл, SP-D - 50,0 нг/мл. Суточное мониторирование ЭКГ зафиксировало 137 одиночных наджелудочковых экстрасистол. По данным МСКТ органов грудной клетки констатировали минимальную

внутригрудную лимфаденопатию, умеренную легочную диссеминацию очагов по 2-3 мм в диаметре, общая зона фиброза не превышала 20% всей площади легких, грубой перестройки легочной ткани отмечено не было. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с технецием (^{99m}Tc) показала картину неизмененного миокарда, что в сопоставлении со всеми результатами динамического обследования позволило диагностировать ремиссию хронического саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов (II рентгенологической стадии), а поражение некоронарогенное поражение миокарда констатировать как анамнестическое. Дополнительное наблюдение за больным в течение последующего года (до возраста 49 лет не выявило рецидивов саркоидоза, который в итоге был признан в состоянии стойкой ремиссии без признаков внелегочного вовлечения).

Приведенные клинические наблюдения отражают клиническую картину обследованных больных и демонстрируют диагностическую важность применения лабораторных тестов, включавших определение сурфактантных протеинов А и D.

3.5. Корреляционный анализ полученных результатов

Корреляционный анализ полученных результатов проводился по методике сравнения коэффициентов корреляции по Spearman, Gamma и Kendall. В соответствии с поставленными задачами оценке подвергались показатели сурфактантных белков А и D (таблица 46).

Таблица 46

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

Корреляции	Коэффициент корреляции		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall
Группа ИЛФ (n=40)			
SP-A – внелегочные проявления	0,87	0,99	0,73
SP-A – суставной синдром	0,87	0,99	0,74
SP-A – степень одышки (mMRC)	0,70	0,76	0,70
SP-D – степень одышки (mMRC)	0,81	0,83	0,70

SP-D – сатурация кислорода	-0,78	-0,70	-0,61
SP-D – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,49	0,77	0,33
SP-A – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,32	0,64	0,27
SP-D - DLco	-0,75	-0,57	-0,57
SP-A – легочный фиброз > 50%	0,48	0,61	0,41
SP-D – легочный фиброз > 50%	0,46	0,61	0,38
Группа саркоидоза (n=41)			
SP-A – суставной синдром	0,70	0,87	0,57
SP-A – поражение сердца	0,54	0,64	0,51
SP-D – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,48	0,84	0,40
SP-A – сатурация кислорода (нормализованное значение показателя сатурации)	0,56	0,98	0,47
SP-A – рентгенологический симптом «матового стекла»	0,58	0,74	0,49
Группа контроля (n=20)			
SP-A – степень одышки (mMRC)	0,63	0,91	0,53
SP-D – степень одышки (mMRC)	0,48	0,70	0,40
SP-D – сатурация кислорода	0,81	0,81	0,66
SP-D – выраженность бронхообструкции (по шкале CAT)	0,81	0,81	0,66
SP-A – 6 MX	0,50	0,80	-0,45
SP-D – 6 MX	0,52	0,84	-0,56
SP-D - DLco	-0,71	-0,56	-0,53

Жирным шрифтом выделены наиболее сильные корреляции

В группе больных ИЛФ статистический анализ позволил установить достоверные сильные прямые корреляции между сурфактантным протеином А и внелегочными проявлениями, прежде всего, с суставным синдромом ($r=0,99$), поражением сердца ($r=0,64$), со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,76$), а также значительные обратные корреляции с толерантностью к переносимой физической нагрузке по тесту 6-тиминутной ходьбы ($r=-0,29$). Существенные прямые корреляции выявлены между SP-A и выраженным легочным фиброзом ($r=0,61$). Между сурфактантным протеином D прямые корреляции установлены со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,83$), с

нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,77$), обратные сильные корреляции с сатурацией кислорода ($r=-0,78$), с $DLco$ ($r=-0,75$). Отрицательная корреляционная тенденция выявлена между SP-D и тестом 6-тиминутной ходьбы ($r=-0,39$). Определена положительная корреляция между SP-D и максимально выраженным фиброзом ($r=0,61$).

В группе больных с саркоидозом установлены прямая корреляция SP-A с суставным синдромом ($r=0,87$), с нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,98$), с рентгенологическим феноменом «матового стекла» ($r=0,74$). Прямые корреляции выявлены между SP-D и нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,84$). Тенденции к обратным корреляциям определены между SP-A и $DLco$ ($r=-0,29$). Корреляция средней силы выявлена между SP-A и активностью АПФ в группе саркоидоза ($r=0,54$), в группе ИЛФ аналогическая корреляция достоверно отсутствует ($r=0,29$). Корреляции между бронхообструкцией (таблица 47).

Таблица 47

**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 – 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 ($3,5 \geq r \geq 6,5$) отмечены между SP-A и активностью ангиотензинпревращающего фермента (ACE) только в группе саркоидоза, обратные корреляции средней силы отмечены между обоими сурфактантными протеинами и тестом 6-тиминутной ходьбы в обеих группах больных (таблица 47).

Установлена прямая корреляция между фиброзом, превышающим 50% площади легких, и повышением SP-A, SP-D степенью одышки, наличием внелегочных изменений, диффузионной способностью легких у больных с ИЛФ (таблица 48).

Таблица 48

Корреляционный анализ максимально выраженного легочного фиброза (ЛФ>50%) у больных ИЛФ, $p < 0,05$

Корреляции	Коэффициент корреляции		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall
Группа ИЛФ (n=40)			
ЛФ>50% - SP-A	0,48	0,70	0,41
ЛФ>50% - SP-D	0,46	0,61	0,38
ЛФ>50% - mMRC	0,51	0,81	0,47
ЛФ>50% - 6MX	-0,36	-0,50	-0,30
ЛФ>50% - внелегочные изменения	0,41	0,78	0,41
ЛФ>50% - DLco	-0,38	0,74	-0,31

В группе больных саркоидозом и в контрольной группе ЛФ, превышающего 50%, выявлено не было, в связи с чем, корреляционный анализ данных показателей не проводился.

Сильные обратные корреляции установлены между рентгенологическим признаком минимального легочного фиброза и феноменом «матового стекла» в группе больных ИЛФ ($r=-0,9$), в группе больных с саркоидозом ($r=-0,8$). Прямая корреляция между рентгенологически значительным легочным фиброзом и феноменом «матового стекла» получена только в группе ИЛФ ($r=0,8$) (таблица 49).

Таблица 49

Корреляционный анализ рентгенологических показателей в обследованных группах ($p<0,05$)

корреляции	Группа ИЛФ (n=40)			Группа саркоидоза (n=41)			Группа контроля (n=20)		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall
Минимальный фиброз – «матовое	-0,7	-0,9	-0,7	-0,4	-0,8	-0,4	Не выяв	Не выявл	Не выявл

стекло»									
Значительный фиброз - «матовое стекло»	0,4	0,8	0,4	0,135 (p>0,05)	0,29 (p>0,05)	0,14 (p>0,05)	Не выяв	Не выявл	Не выявл

Установлены сильные прямые корреляционные связи 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) выявлены 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 50).

Таблица 50

Корреляционный анализ сурфактантных протеинов SP-A, SP-D 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
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-6-min	-0,59	-0,54	-0,51	-0,57	-0,51	-0,50
SP-D -6-min	-0,49	-0,44	-0,48	-0,72	-0,70	-0,70
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-A – легочный фиброз < 20%	-0,23	-0,41	-0,25	#	#	#
SP-D - легочный фиброз < 20%	-0,33	-0,44	-0,27	#	#	#
SP-D – «сотовое легкое»	#	#	#	0,82	0,85	0,81
SP-A – СА 15-3	**	**	**	0,33	0,24	0,24
SP-D – СА 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 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 ($r=-0,62$). Сильная обратная связь выявлена между СА 15-3 и ОФВ₁ ($r=-0,24$). Корреляции между ЛДГ и сурфактантными белками не выявлены (таблица 51). Также не подтверждено наличие связей между ЛДГ и сатурацией кислорода, слабая тенденция

намечена между ЛДГ и рентгенологическим симптомом «матового стекла» (таблица 51).

Таблица 51

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

3.6. 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.

Таблица 52

Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком минимального легочного фиброза у больных с ИЛФ (n=40) и саркоидозом (n=40)

Диагноз	Минимальный легочный фиброз*	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
ИЛФ (гр1)	30 (37,5%)	10 (12,5%)
Саркоидоз (гр2)	18 (22,5%)	22 (27,5%)
Всего	48 (60%)	22 (40%)
p=0,00062		

* термин «минимальный легочный фиброз» применяется, если фиброзные изменения составляют менее 20% от всей площади легких

Вывод: переменные «Диагноз» (ИЛФ или Саркоидоз) и рентгенологический признак «минимальный легочный фиброз» зависимы ($p < 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Параллельно проведен анализ по критериям Спирмана, Гамма и Кендалла между рентгенологическим признаком «минимальный легочный фиброз» и возрастом обследованных пациентов. Не получено корреляций, $p > 0,05$.

Таким образом, выявленная зависимость между заболеваниями (ИЛФ и саркоидозом) не зависит от возраста больных.

Таблица 53

Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «матовое стекло» и полом у больных с ИЛФ (n=40)

пол	«Матовое стекло»	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
мужской	7 (17,5%)	8 (20,0%)
женский	7 (17,5%)	18 (45,0%)
Всего	14 (35,0%)	26 (65,0%)
p=0,2308		

Вывод: переменные «пол» и рентгенологический признак «Матовое стекло» независимы в группе больных ИЛФ ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 54

Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «матовое стекло» и полом у больных с саркоидозом (n=41)

пол	«Матовое стекло»	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
мужской	7 (17,1%)	6 (14,6%)
женский	21 (51,2%)	7 (17,1%)
Всего	28 (68,3%)	13 (31,7%)
p=0,1756		

Вывод: переменные «пол» и рентгенологический признак «Матовое стекло» независимы в группе больных саркоидозом ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 55

Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «матовое стекло» и возрастом у больных с ИЛФ (n=40)

Возраст, лет	«Матовое стекло»	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
20 - 45	4(10,0%)	7 (17,5%)
46 - 76	10 (25,0%)	19 (47,5%)
Всего	14 (35,0%)	26 (65,0%)
p=0,9113		

Вывод: переменные «возраст» и рентгенологический признак «матовое стекло» независимы в группе больных ИЛФ ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 56

Анализ сопряженности между рентгенологическим феноменом «матового стекла» и возрастом в группе больных с саркоидозом (n=41)

Возраст, лет	«Матовое стекло»	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
20 - 45	13 (31,7%)	5 (12,2%)
46 - 76	15 (36,6%)	8 (19,5%)
Всего	28 (68,3%)	13 (31,7%)
p=0,6324		

Вывод: переменные «возраст» и рентгенологический признак «матовое стекло» независимы в группе больных саркоидозом ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 57

Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «сотовое легкое» и полом у больных с ИЛФ (n=40)

ПОЛ	«сотовое легкое»	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
мужской	12 (30,0%)	3 (7,5%)
женский	14 (35,0%)	11 (27,5%)
Всего	26 (65,0%)	14 (35,0%)
p=0,1234		

Вывод: переменные «пол» и рентгенологический признак «сотовое легкое» независимы в группе больных ИЛФ ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 58

**Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком
«максимальный легочный фиброз» и полом у больных с ИЛФ (n=40)**

пол	«максимальный легочный фиброз» *	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
мужской	13 (32,5%)	2 (5,0%)
женский	17 (42,5%)	8 (20,0%)
Всего	30 (75,0%)	10 (25,0%)
p=0,1869		

* термин «максимальный легочный фиброз» применяется, если фиброзные изменения составляют более 50% от всей площади легких

Вывод: переменные «пол» и рентгенологический признак «максимальный легочный фиброз» независимы в группе больных ИЛФ ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 59

**Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «матовое
стекло» и внелегочными проявлениями у больных с ИЛФ (n=40)**

признаки	Внелегочные проявления	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
«матовое стекло»		
Есть	11 (27,5%)	3 (7,5%)
Нет	11 (27,5%)	15 (37,5%)
Всего	22 (55,0%)	18 (45,0%)
p=0,0279		

Вывод: переменные рентгенологический признак «матовое стекло» и «внелегочные проявления» зависимы в группе больных ИЛФ ($p < 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 60

**Анализ сопряженности между рентгенологическим признаком «матовое
стекло» и внелегочными проявлениями у больных с саркоидозом (n=41)**

признаки	Внелегочные проявления	
	Нет - чел (%)	Есть - чел (%)
«матовое стекло»		
Есть	14 (34,1%)	14 (34,1%)
Нет	5 (12,2%)	8 (19,5%)
Всего	19 (46,3%)	22 (53,7%)
p= 0,4905		

Вывод: переменные рентгенологический признак «матовое стекло» и «внелегочные проявления» независимы в группе больных саркоидозом ($p > 0,05$ по статистике Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 61

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/«сотое 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 «сотое 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

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 61). Анализ бинарных показателей позволил выделить внелегочные проявления как достоверный признак активности легочного процесса у больных ИЛФ и саркоидозом.

3.7. Статистический анализ на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений

Статистический анализ на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений позволяет не только ранжировать полученные результаты, что дает возможность оценить отдельные диапазоны изученных параметров, но и, в определенной степени, предсказывать возможность наступления событий.

Указанный метод применялся для ранжирования полученных результаты, что позволило оценить отдельные диапазоны сразу нескольких изученных параметров (оба сурфактантных протеина и параметры дыхательной недостаточности, площадь поражения легких), 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.

Сатурация кислорода и сурфактантные белки А и D

На рисунке 7 видно, что подавляющее большинство лиц группы контроля имели нормальные показатели сатурации кислорода (бордовая, красная зоны), минимальное количество лиц этой группы демонстрировали незначительное снижение сатурации (желтая зона). У всех представителей

этой группы показатели SP-A, SP-D были в пределах нормы. Однако примененный метод показал, что при повышении сурфактантных протеинов, что прогнозируется в минимальном проценте случаев (вероятность <10%), снижение сатурации будет существенным (зона темно-зеленого круга).

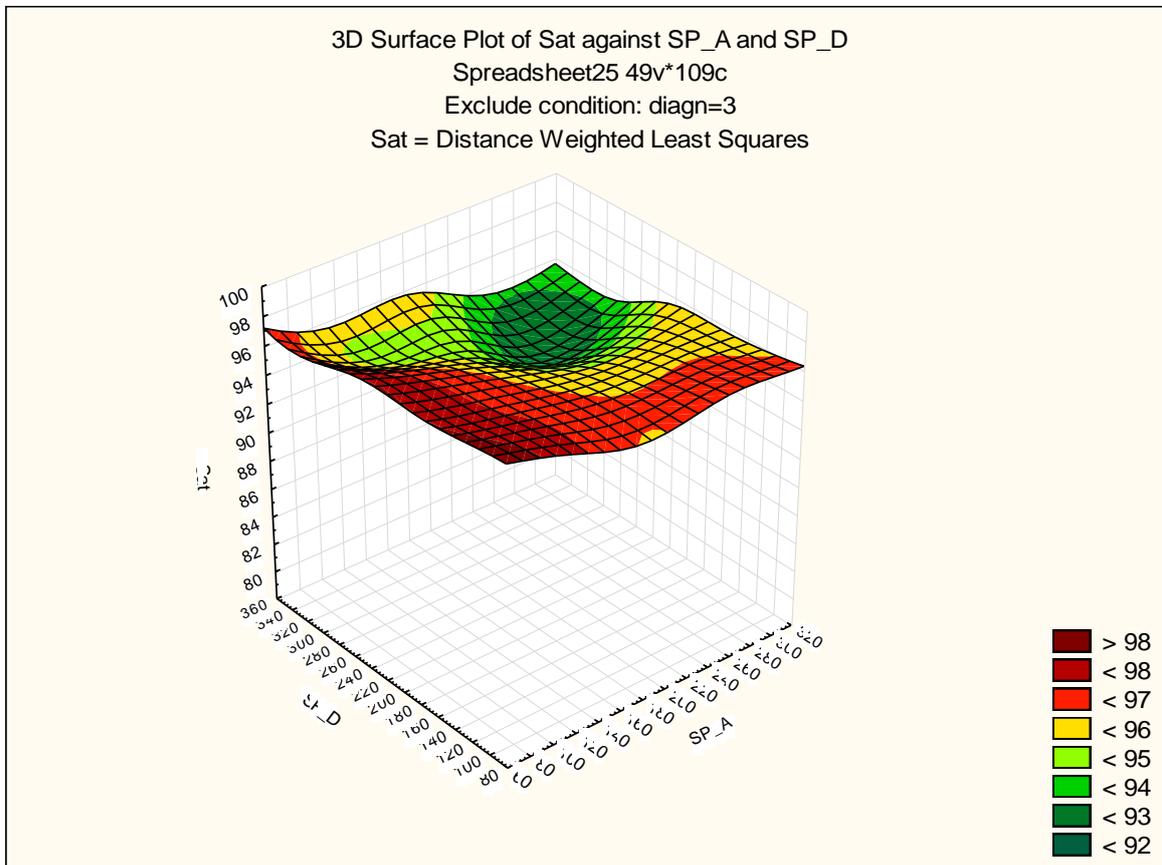


Рисунок 7. 3D графическое изображение зависимости сатурации кислорода от показателей SP-A и SP-D в группе контроля

Показатель сатурации, обратно коррелирующий с повышением сурфактантных протеинов в группе больных саркоидозом, оставался нормальным почти у 10% больных (бордовые зоны), минимальное снижение отмечено у 45% пациентов (темно- и светло-оранжевые зоны), у остальных – показатели сатурации снижены умеренно (светло-зеленая зона) с высокой степенью вероятности дальнейшего снижения сатурации при значительном повышении SP-A, SP-D (>240 нм/мл), вероятность этого события составляет 18% больных этой группы (темно-зеленый и светло-зеленые круги).

В группе больных саркоидозом изображение сдвигается в сторону умеренно повышенных значений сурфактантных белков SP-A, SP-D, что соответствует умеренно сниженным результатам сатурации кислорода (рис.8).

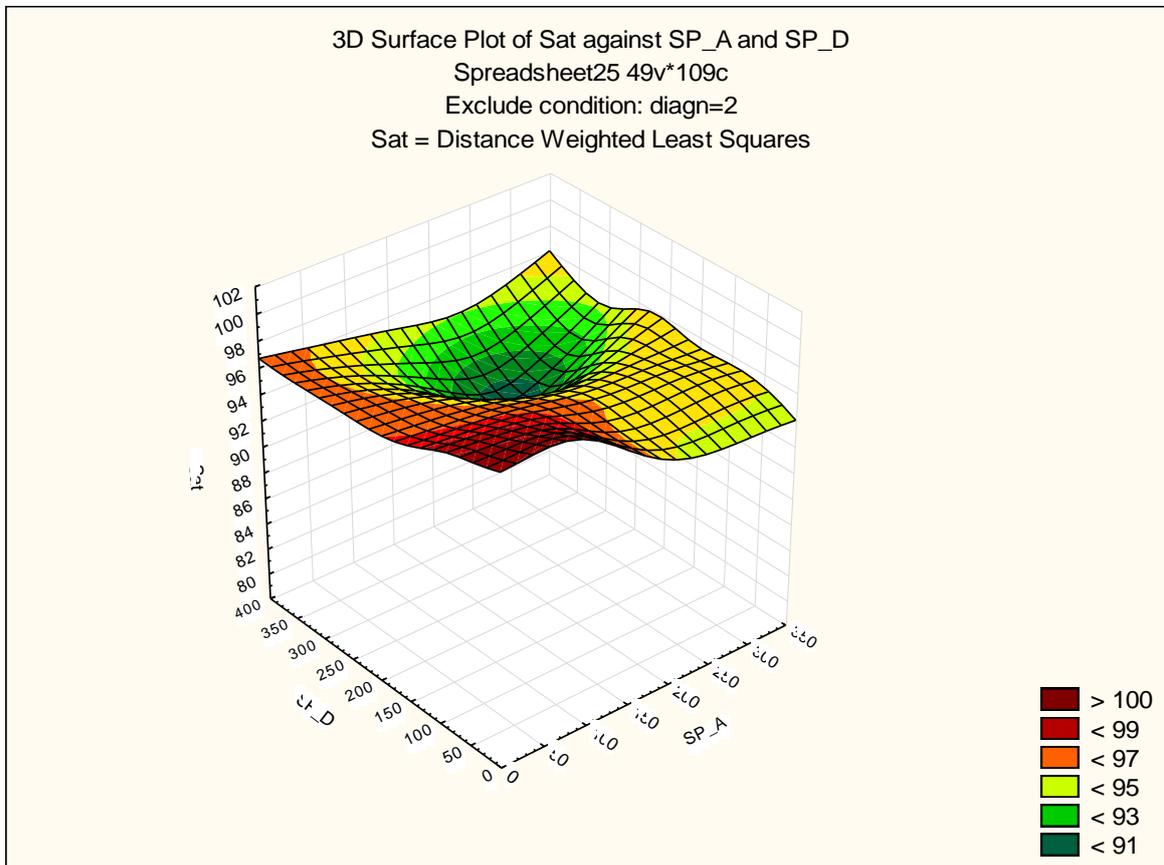


Рисунок 8. 3D графическое изображение зависимости сатурации кислорода от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

В группе больных ИЛФ показатель сатурации кислорода был наименьшим, практически отсутствовали больные с нормальными его значениями (1,0%) – бордовая зона. Умеренное снижение сатурации с резким падением показателя отмечено соответственно у 15% и у 74% больных ИЛФ. Показано, что существенное повышение исследованных белков коррелирует с более значительным снижением сатурации кислорода. Вместе с тем, следует отметить, что степень повышения белков опережает степень снижения сатурации кислорода (рис 9).

На основании статистического анализа методом дистанс взвешенных квадратных отклонений показано, что повышение сурфактантных белков А и D ведет к снижению сатурации, распределение результатов исследования SP-A, SP-D и сатурации кислорода показало, что чем значения белков выше от верхней границы нормы, тем более низкие показатели сатурации кислорода им соответствуют.

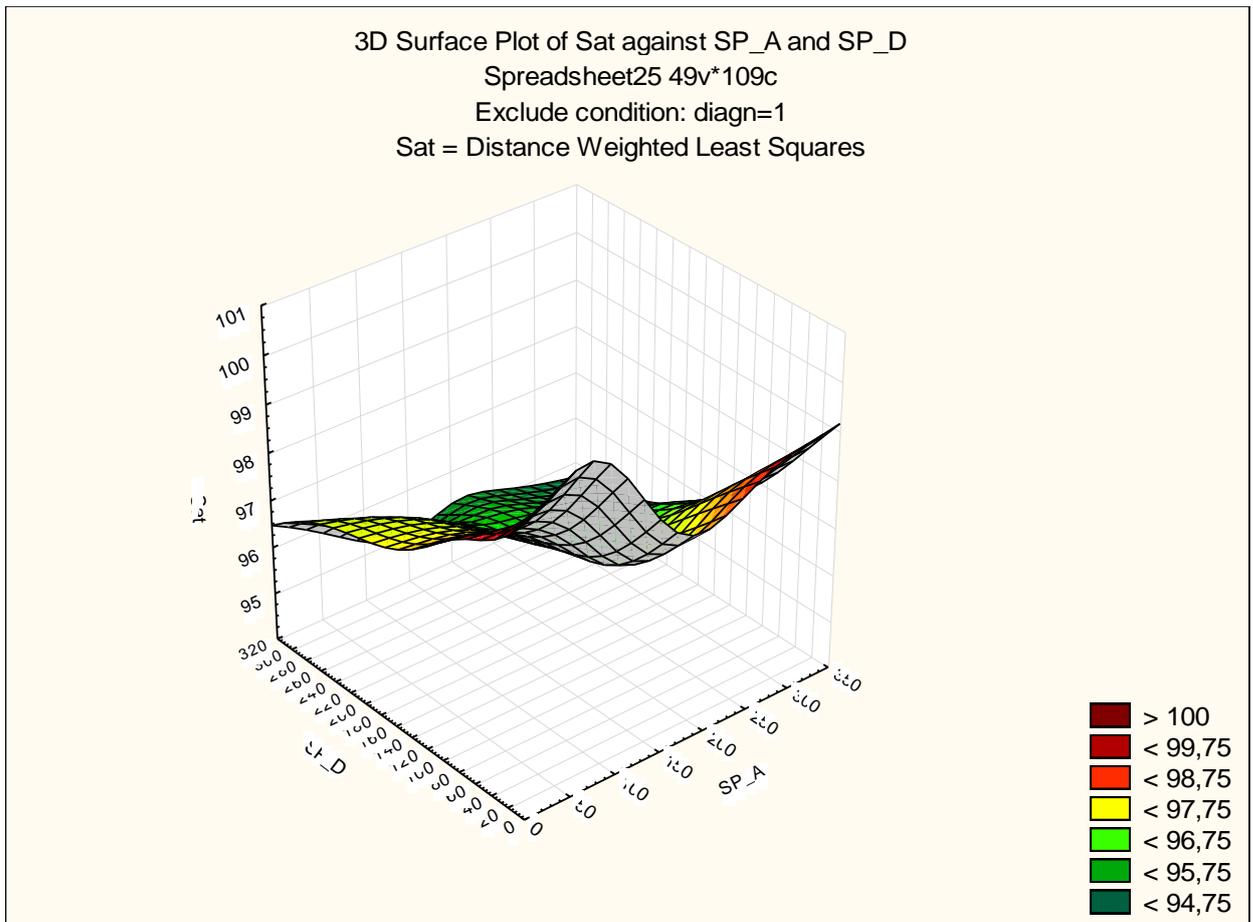


Рисунок 9. 3D графическое изображение зависимости сатурации кислорода от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

Суставной синдром и сурфактантные белки А и D

В контрольной группе суставной синдром не выявляли, показатели SP-A, SP-D регистрировали в зоне нормальных значений, что и отражает

монохромный плоский график (рисунок 10). В данном методе статистического анализа - это отражение варианта нормы.

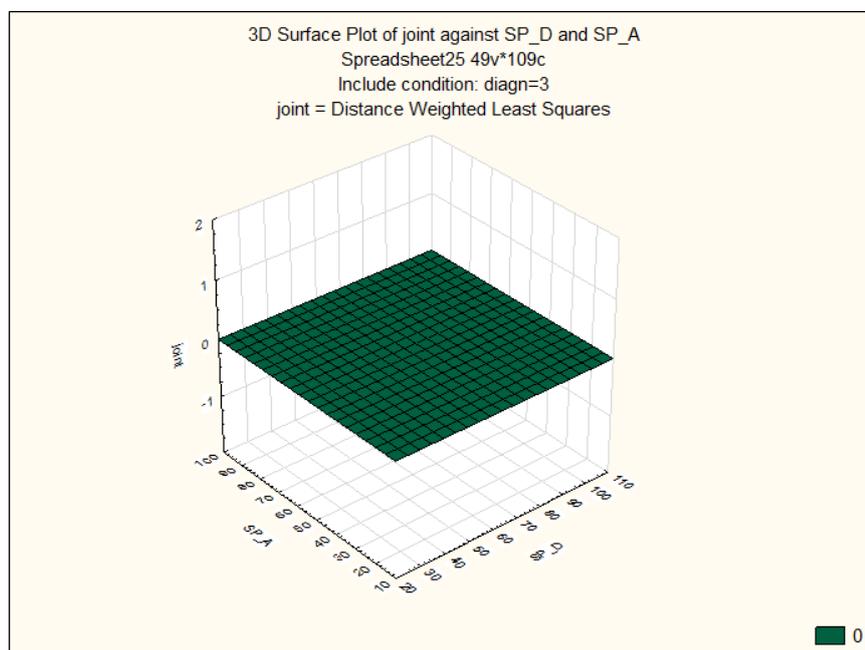


Рисунок 10. 3D графическое изображение зависимости суставного синдрома от показателей SP-A и SP-D в контрольной группе

Распределение результатов исследования сурфактантных белков SP-A, SP-D и суставного синдрома в группе больных саркоидозом показало, что изображение сдвигается в сторону умеренно повышенных значений сурфактантных белков SP-A, SP-D, что соответствует повышенной частоте суставного синдрома с максимальными показателями при двукратном и более повышении сурфактантных белков (красная зона). Нормальные значения минимальны и отражали единичное количество больных, имеющих показатели SP-A, SP-D, которые превышали верхнюю границу нормы не более, чем на 30% и не имели суставного синдрома (желтая зона) (рисунок...). 5% составляет зеленая зона, указывающая, что и при высоких показателях SP-A минимальный процент больных мог не демонстрировать суставной синдром, в то время как даже умеренное повышение SP-D, в меньшей степени SP-A было ассоциировано с увеличением частоты суставного синдрома (оранжевая зона, красная, бардовая зоны).

Прогностическая часть анализа указывала на то, что при минимальном повышении SP-A и двукратным повышением SP-D около 7% больных ИЛФ будут иметь это внелегочное проявление (рис. 11).

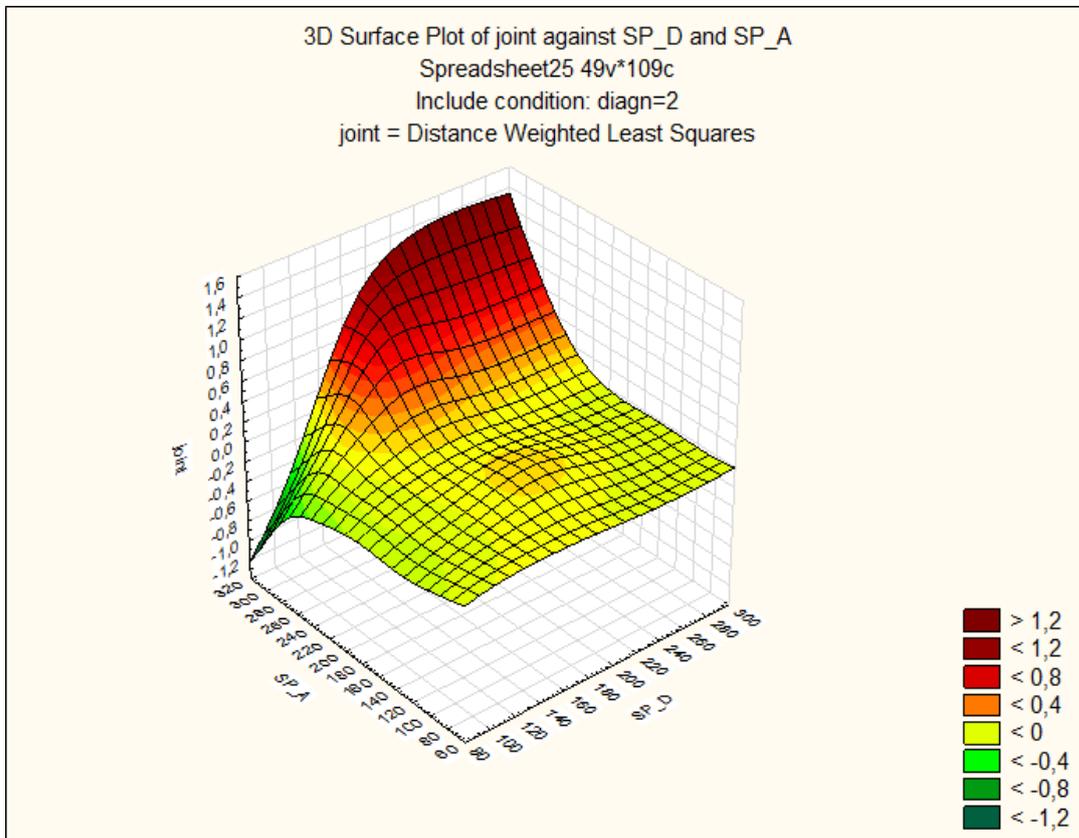


Рисунок 11. 3D графическое изображение зависимости суставного синдрома от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

Существенное повышение исследованных белков коррелирует с более значительной частотой суставного синдрома в группе больных ИЛФ (красная и желтая зоны), количество больных, имеющих повышение SP-A, SP-D, которые превышали верхнюю границу нормы не более, чем на 30% и не демонстрировавших суставного синдрома единичны (краевая зеленая зона) (рисунок 12).

Вытянутая зона темно-зеленого цвета четко характеризует наличие 20% больных, не имевших суставного синдрома, но демонстрировавших повышение сурфактантных протеинов: в меньшей степени А, в большей степени D.

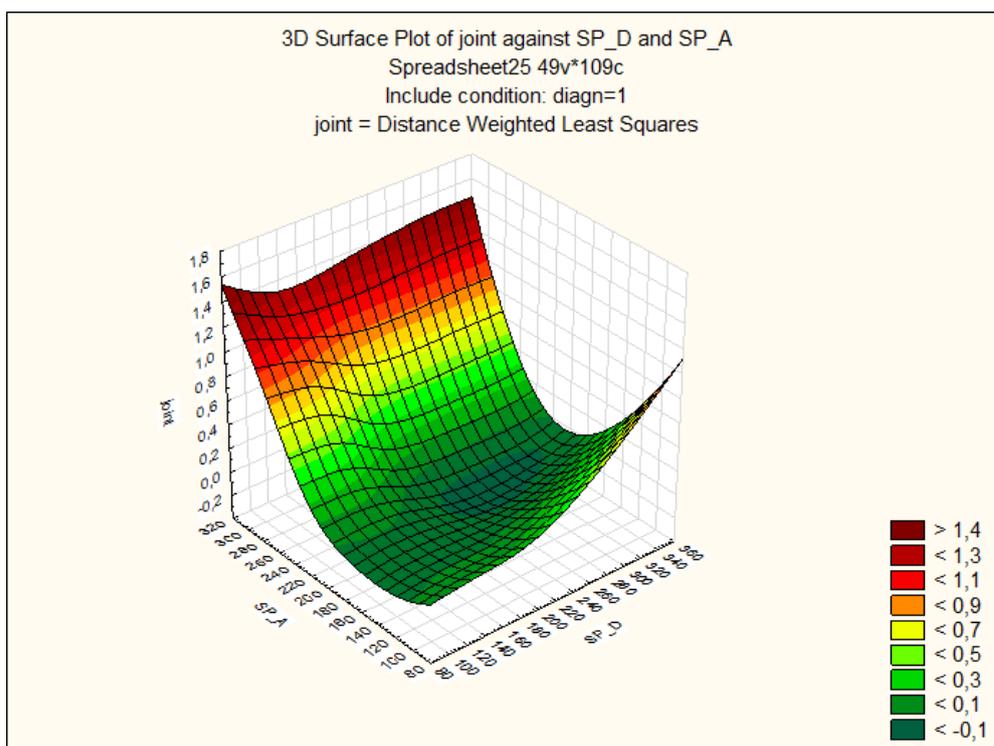


Рисунок 12. 3D графическое изображение зависимости суставного синдрома от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

На основании статистического анализа методом дистанс взвешенных квадратных отклонений показано, что повышение сурфактантных белков А и D может быть ассоциировано с суставным синдромом, распределение результатов исследования SP-A, SP-D и сатурации кислорода показало, что чем выше SP-D от верхней границы нормы, тем с большей частотой возникает суставной синдром.

Рентгенологический симптом «матовое стекло» и SP-A, SP- D

В группе больных саркоидозом показано, что рентгенологический симптом «матовое стекло» чаще встречается при повышении SP-A. Изученные показатели прямо связаны между собой (последовательный переход в салатовую зону, затем желтая и красные зоны). Менее, чем 30% повышение SP-D слабо связано с симптомом альеолита 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 13). Следовательно, дальнейшее повышение в крови SP-A характеризует нарастание зон «матового стекла», что отражает нарастание активности альвеолита.

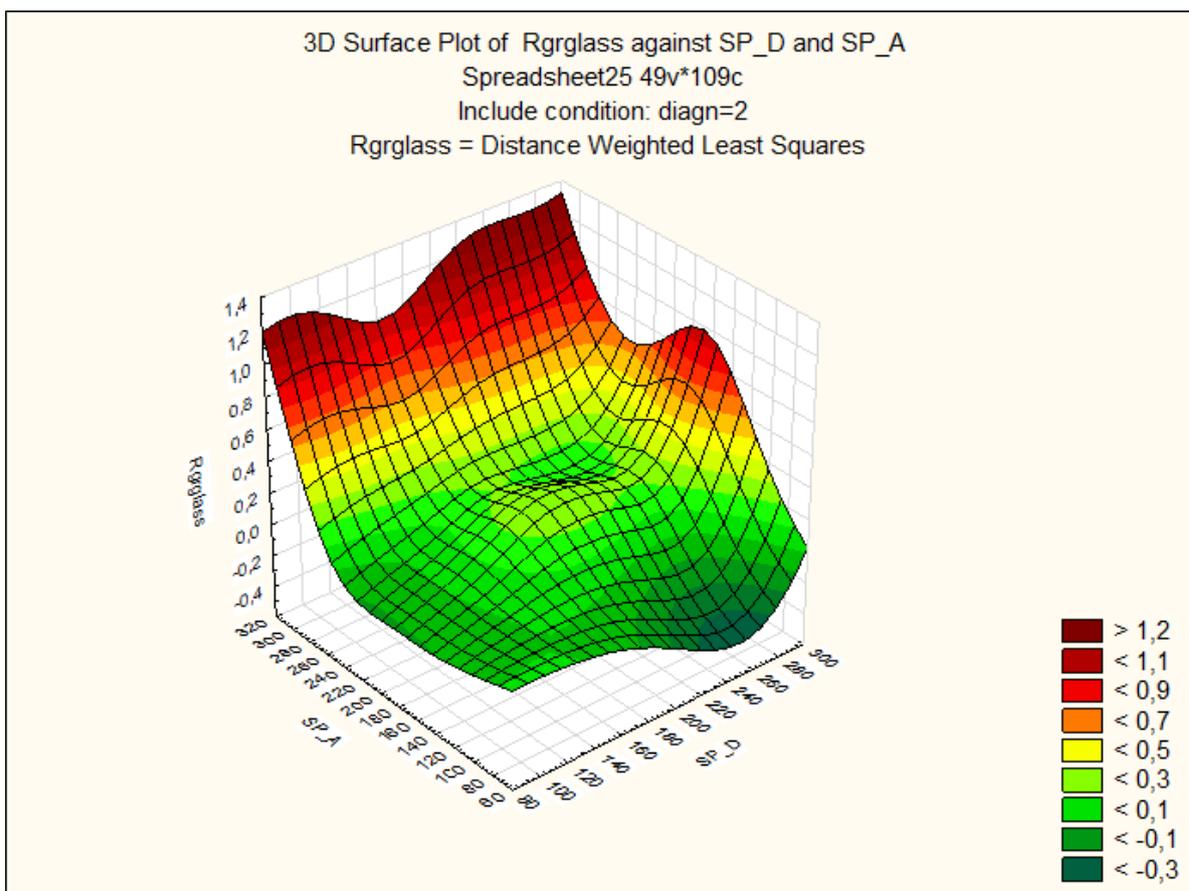


Рисунок 13. 3D графическое изображение зависимости рентгенологического симптома «матового стекла» от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

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 регистрируется реже или совсем отсутствует (темно-зеленая зона) (рис. 14).

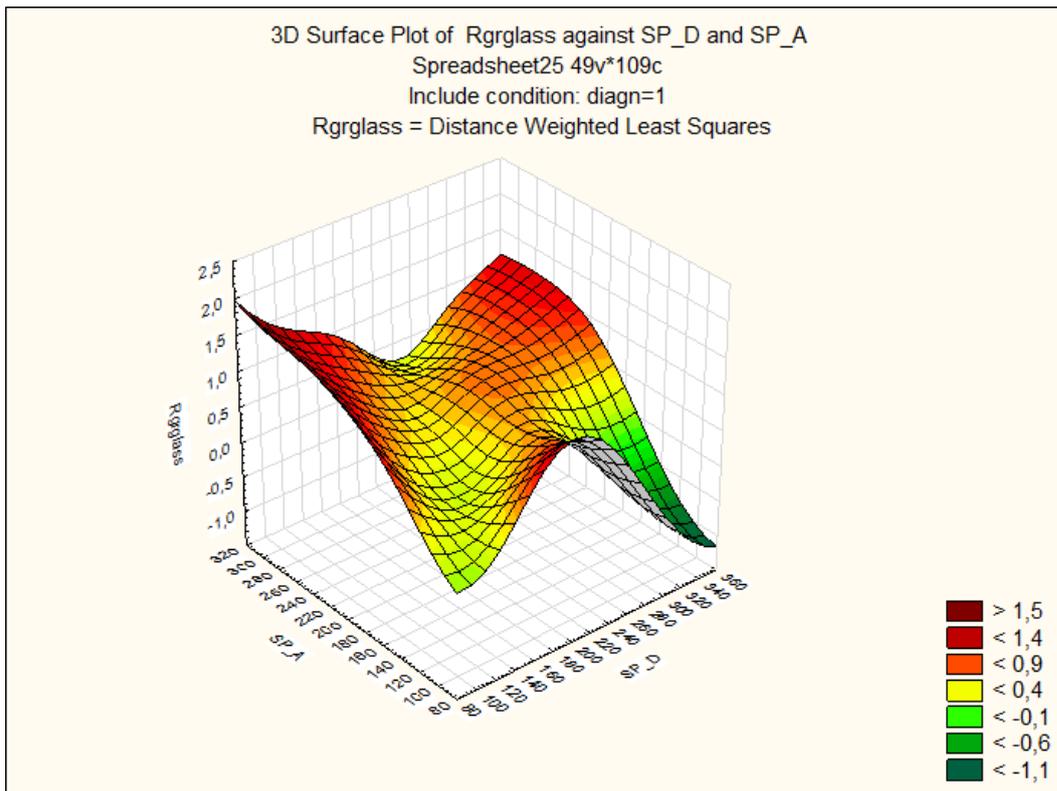


Рисунок 14. 3D графическое изображение зависимости рентгенологического симптома «матового стекла» от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

На основании статистического анализа методом дистанс взвешенных квадратных отклонений показано, что повышение SP-A ассоциировано с рентгенологическим симптомом «матового стекла». Повышение SP-D не ассоциировано с рентгенологическим симптомом «матового стекла» в обеих группах больных в одинаковой степени.

Рентгенологический симптом, характеризующего максимально выраженный легочный фиброз (>50%) и SP-A, SP-D

Сопоставление рентгенологического симптома, характеризующего максимально выраженный легочный фиброз (>50%) с сурфактантными белками в группе ИЛФ, показало наличие прямой связи между фиброзом и выраженным повышением SP-D, обратная с повышением SP-A (светло-зеленая и темно-зеленая зоны соответственно). Вместе с тем, выявлена группа больных (около 17%), имеющая максимальный легочный фиброз и повышение обоих белков А и D (рисунок 15).

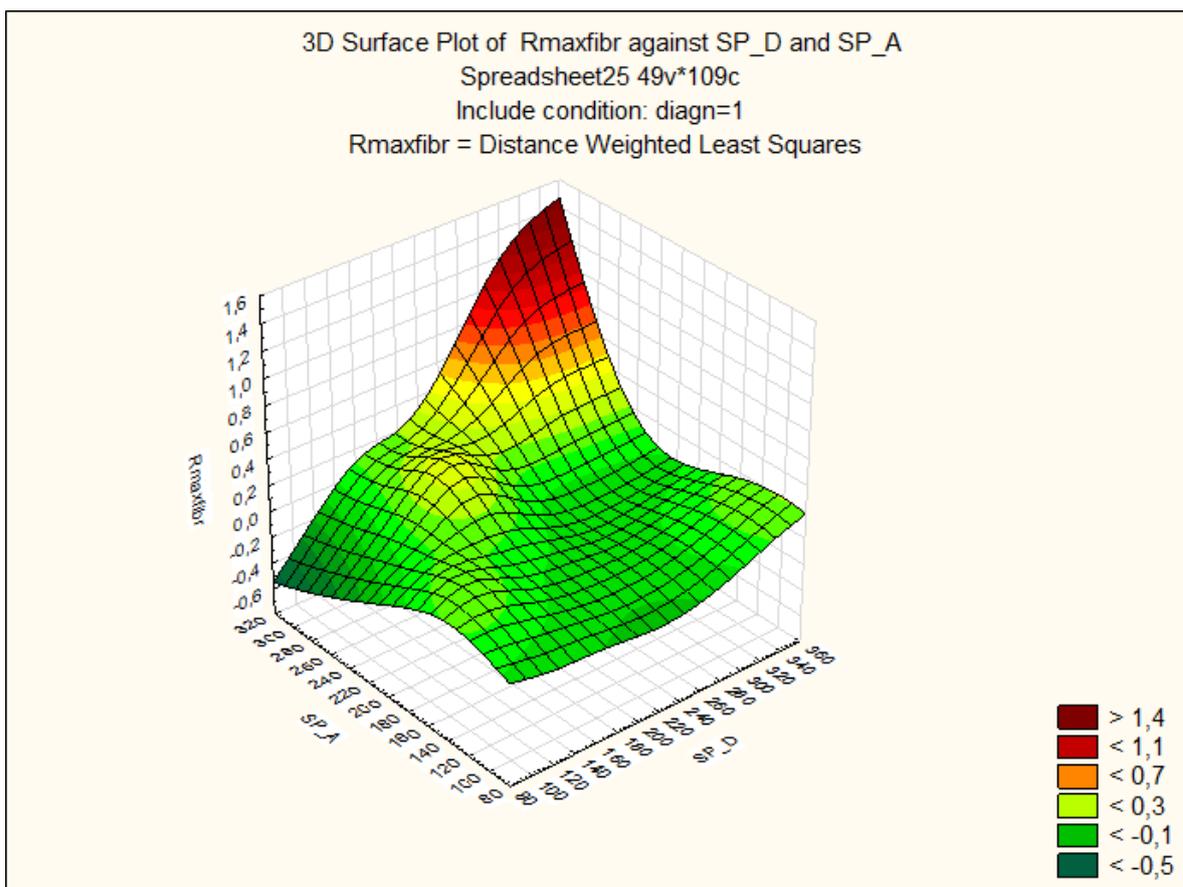


Рисунок 15. 3D графическое изображение зависимости рентгенологического симптома максимально выраженного легочного фиброза от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

На основании статистического анализа методом дистанс взвешенных квадратов отклонений показано, что повышение SP-A в меньшей степени ассоциировано с рентгенологическим симптомом выраженного легочного фиброза. Повышение SP-D в высокой степени ассоциировано с рентгенологическим симптомом выраженного легочного фиброза. Эта закономерность отмечена одинаково в обеих группах больных.

Нормализованный показатель диффузионной способности легких (DLconorm) и SP-A, SP-D

Сопоставление нормализованного показателя DLconorm с сурфактантными протеинами в группе больных саркоидозом показало, что повышение каждого из лабораторных маркеров прямо связано с увеличением

DLconorm. Максимально эта связь прослеживалась в паре DLconorm - SP-D (красные зоны) (рисунок 16). Как видно на графике эта зона покрывает около 25%, т.е. четверть больных саркоидозом имеют значимое снижение диффузионной способности легких.

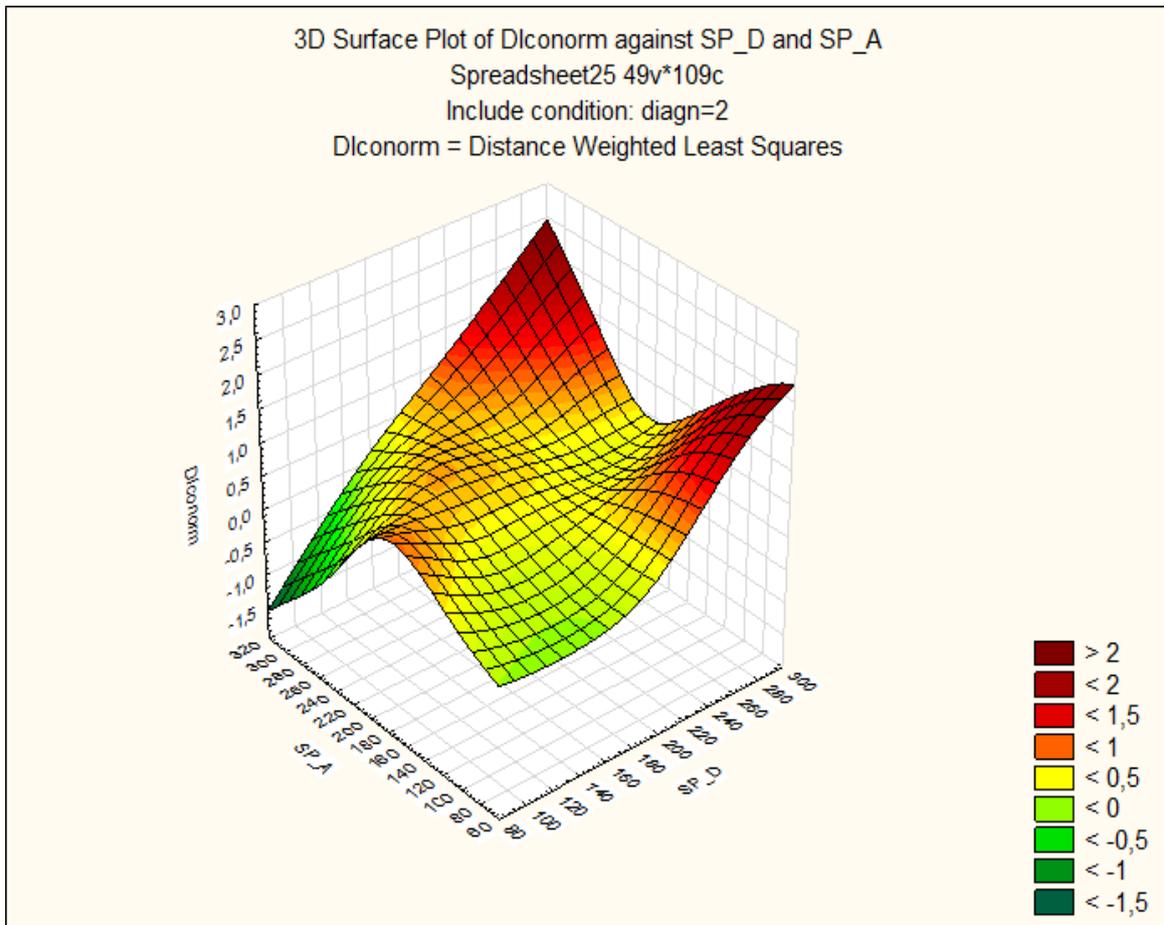


Рисунок 16. 3D графическое изображение зависимости нормализованного показателя DLconorm от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

В группе больных ИЛФ также регистрировали сочетание увеличение сурфактантных протеинов (преимущественно SP-D) с повышением нормализованного показателя DLconorm. Эта зоны была больше по сравнению с группой саркоидоза и занимала около 50% графика, т.е. половина больных ИЛФ имела значимое снижение показателя диффузионной способности легких, что в коррелировало с повышением обоих сурфактантных протеинов, но в большей степени с SP-D (красно-бардовая зона) (рисунок 17).

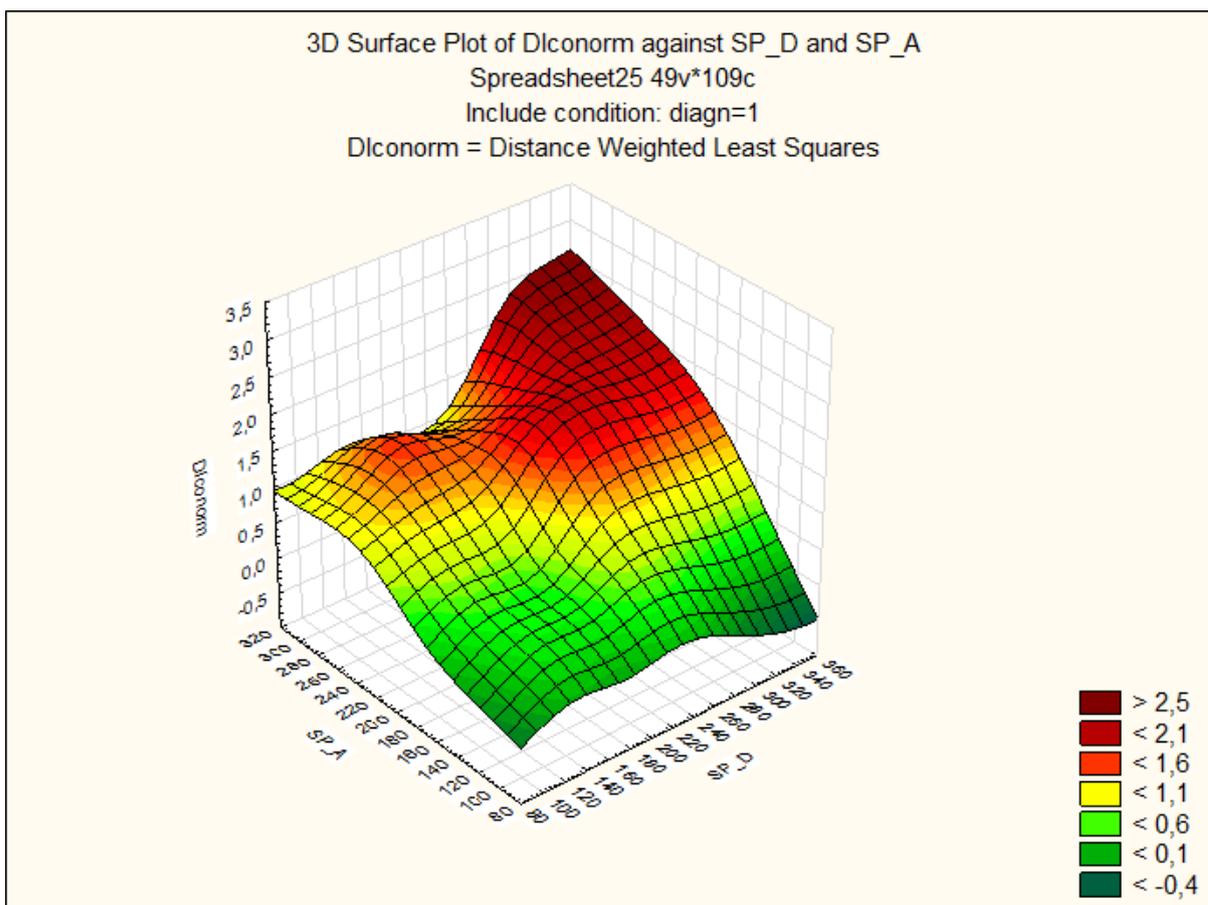


Рисунок 17. 3D графическое изображение зависимости нормализованного показателя DLconorm от показателей SP-A и SP-D в группе больных ИЛФ

Сопоставление показателей сурфактантных протеинов с сатурацией кислорода в группе саркоидоза показало обратную связь: при повышении SP-A и SP-D отмечали снижение сатурации, площадь на графике составила 20% (красная и бардовая зоны). Кроме того, выделено около 7% площади с нормальной сатурацией, что соответствовало незначительному повышению показателей SP-A и SP-D (зона зеленого круга в середине). Нормальных значений сатурации кислорода значительно меньше среди больных с ИЛФ, по сравнению с группой саркоидоза (бардовая зона – 5% общей площади графика), чем выше показатель SP-D, тем ниже сатурация, причем ее снижение достаточно резкое (от «вывернутой» серой зоны до темно-зеленой). Параллельно прослежено повышение SP-D, повышение SP-A значительно меньше (рисунок 18).

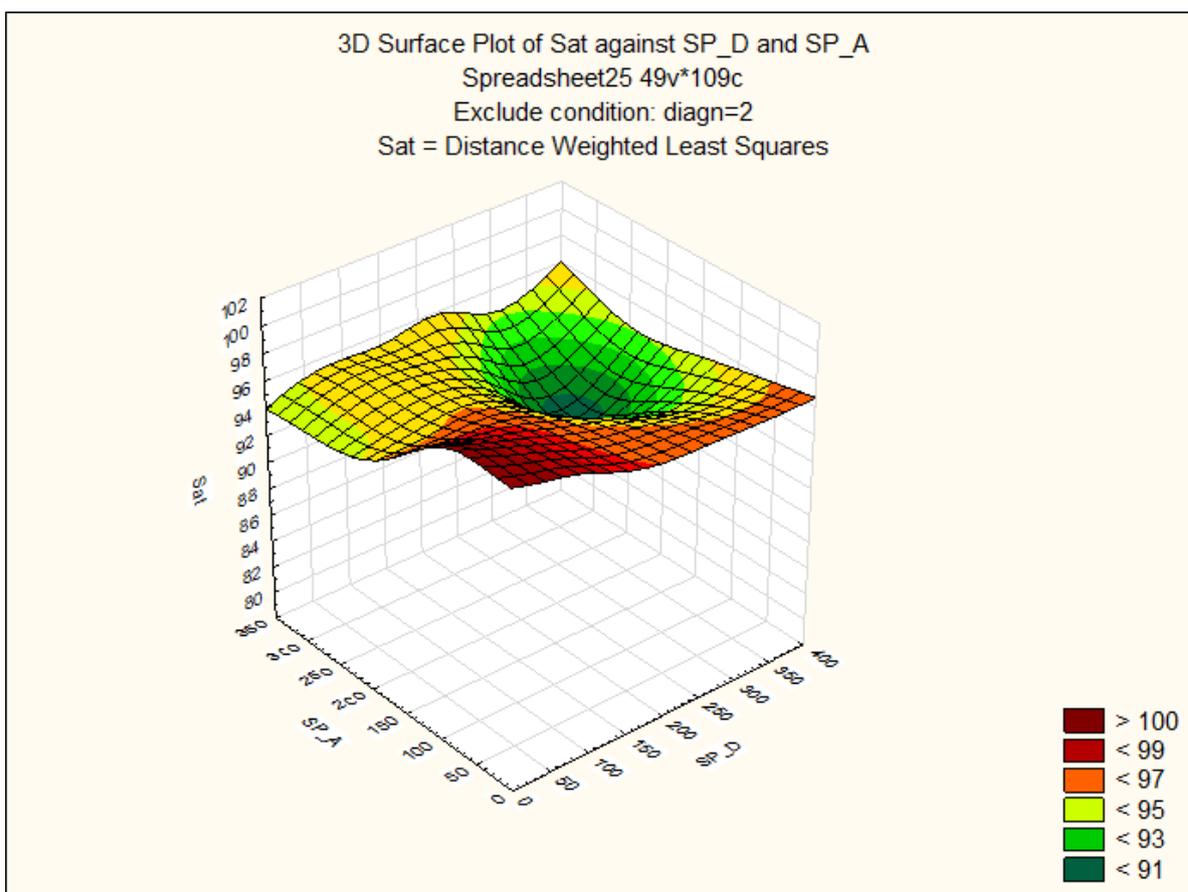


Рисунок 18. 3D графическое изображение зависимости нормализованного показателя DLsonorm от показателей SP-A и SP-D в группе больных саркоидозом

На основании статистического анализа методом дистанс взвешенных квадратных отклонений показано, что повышение SP-A в меньшей степени ассоциировано со снижением нормализованного показателя диффузионной способности легких. Повышение SP-D в высокой степени ассоциировано со снижением нормализованного показателя диффузионной способности легких. Эта закономерность отмечена одинаково в обеих группах больных.

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

Выявление тенденций чувствительности и специфичности SP-A, SP-D

Учитывая относительно малую со статистической точки зрения выборку больных, изучение чувствительности и специфичности SP-A и SP-D не могло быть проведено в соответствии с требованиями современного математического анализа [31]. В связи с этим, построение ROC кривой имело цель определения тенденций в отношении показателей чувствительности и специфичности для разработки дизайна дальнейших клинических исследований.

В результате получены положительные результаты, свидетельствующие о тенденции к выявлению высоких показателей чувствительности сурфактантных белков А и D, о чем свидетельствует площадь под ROC кривой, составившая от 0,94 до 0,99 (рисунки 19, 20, 21, 22). Таким образом, подтверждено, что изначальный выбор SP-A и SP-D в качестве маркеров повреждения легких у больных, страдающих ИЛФ и саркоидозом, был правильным. Вместе с тем, только клинические исследования с участием адекватно значимой выборки больных позволят уточнить степень чувствительности и специфичности указанных белков.

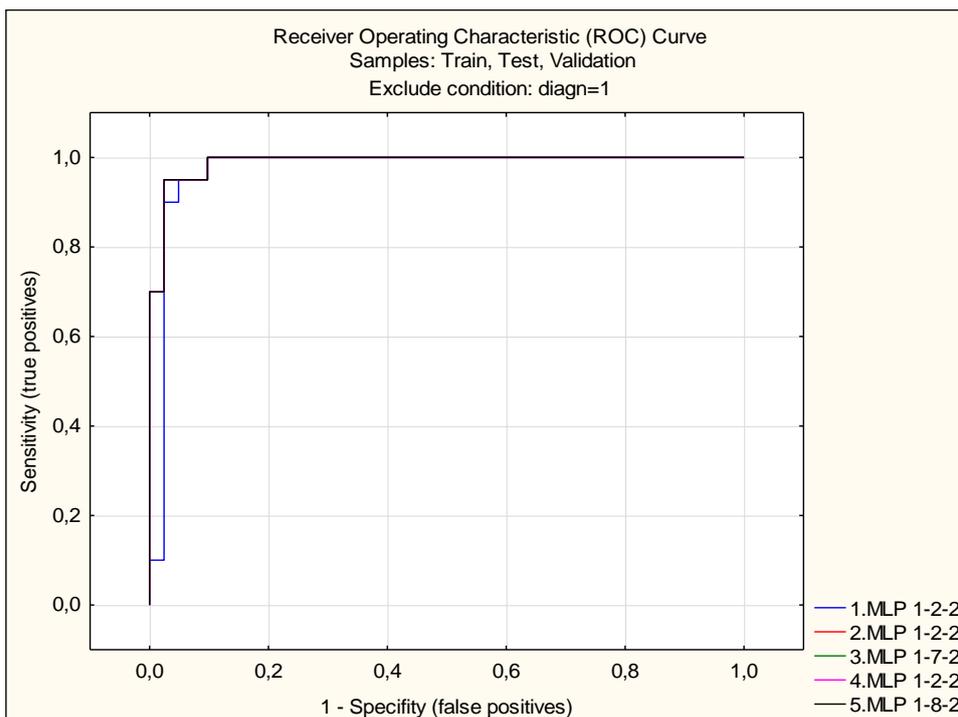


Рисунок 19. ROC кривая SP-A в группе больных саркоидозом

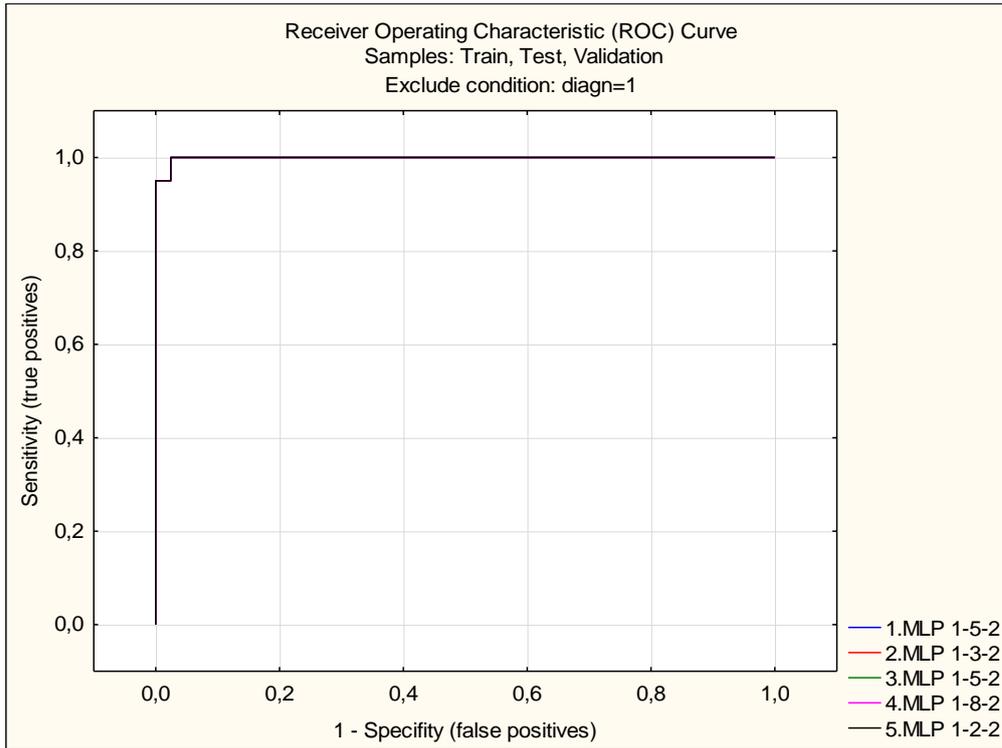


Рисунок 20. ROC кривая SP-D в группе больных саркоидозом

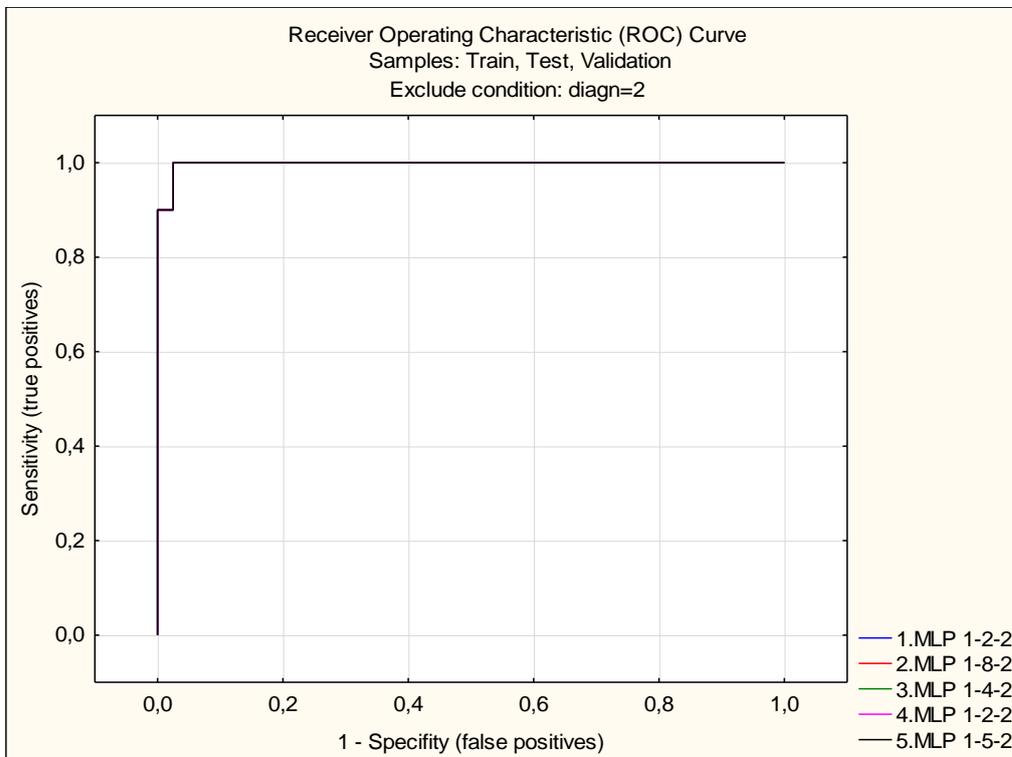


Рисунок 21. ROC кривая SP-D в группе больных ИЛФ

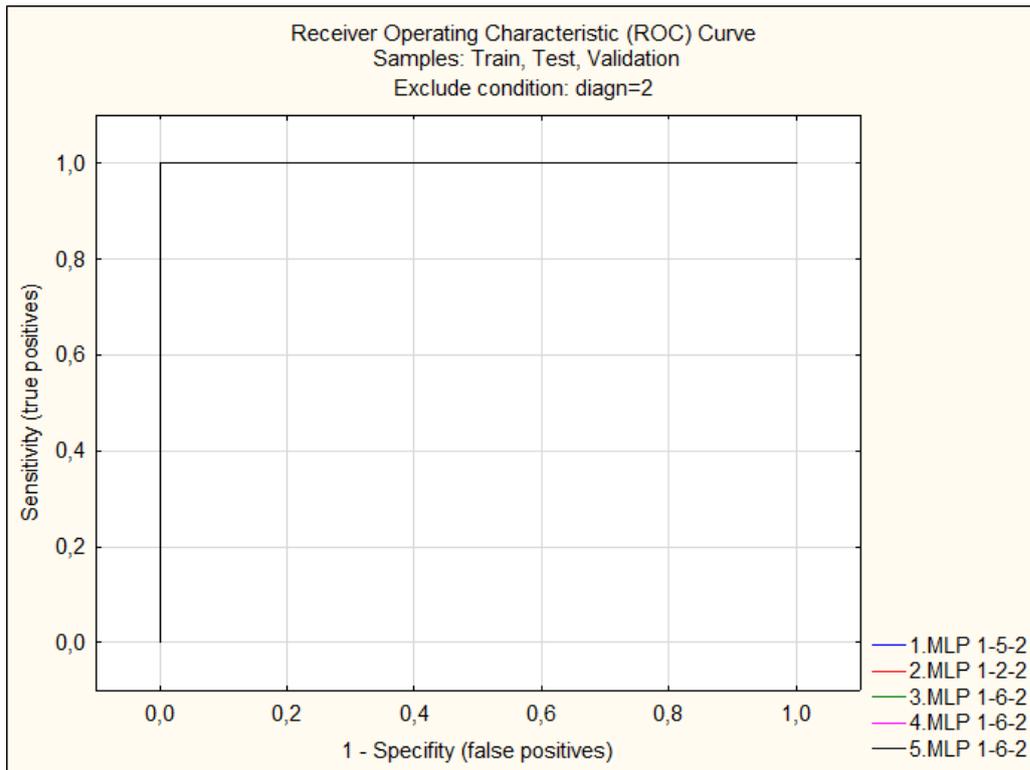


Рисунок 22. ROC кривая SP-A в группе больных ИЛФ

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные 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, 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%) ($p < 0,001$).

Диффузионная способность легких (Dlco), оцененная нами во всех группах, была достоверно снижена у больных ИЛФ и саркоидозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Между собой группы также имели достоверные различия: умеренное снижение Dlco у больных в группе саркоидоза, более значимое снижение в группе больных с ИЛФ ($p < 0,001$).

Следует отметить, что исследование Dlco, получившее в последние годы синоним «трансфер-фактора» или «фактора переноса», в соответствии с критериями Американского торакального сообщества (ATS -American Thoracic Society) считается важным для уточнения наличия рестриктивных изменений легких. Dlco, исследуемая в динамике и демонстрирующая прирост снижения за год более 7-10%, может рассматриваться как показатель

прогрессирования течения заболевания, что мы констатировали у нескольких наших пациентов, страдающих ИЛФ с развитием у них терминального легочного фиброза и трансформацией легочной ткани по типу «сотового легкого». Аналогичные описания даны рядом отечественных и зарубежных коллег [1,2, 22, 23, 66, 86, 87, 221, 258, 259]. Группы больных ИЛФ и саркоидоза достоверно различались по функциональным показателям, а именно по диффузионной способности легких, выраженности одышки (шкала MmRc) и по толерантности к физической нагрузке (по тесту 6-ти минутной ходьбы). При анализе этих показателей в подгруппах больных, имеющих альвеолит или прогрессирующий фиброз, также получены достоверные различия, за исключением параметра сатурации кислорода, его показатели в подгруппах имели достоверные отличия, однако, они отсутствовали между подгруппой альвеолита и контролем. Это, по-видимому, объясняется отсутствием значительных рестриктивных нарушений на стадии гранулематозного альвеолита, выраженность которых меньше по сравнению с воспалением альвеол при ИЛФ [30, 46, 52].

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.

В результате проведённого 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 [168, 250, 123, 238, 106, 149, 197, 141]. Однако в зарубежной практике, в отличие от нашей работы, не было проведено полного сопоставления клинико-морфологических, рентгенологических и лабораторных параметров.

Не выявив различий между показателями SP-A и SP-D между группами больных саркоидозом и ИЛФ, мы сформировали из всех пациентов 2

подгруппы: I – с альвеолитом, II – с прогрессирующим легочным фиброзом. Это позволило найти существенные различия между группами, характеризовавшими последовательные стадии хронического течения ИБЛ: альвеолита и прогрессирующего фиброза. Так, нами было показано, что еще на стадии альвеолита у большинства пациентов ИЛФ и саркоидоза формируется минимально выраженный легочный фиброз. Ни морфологическое, ни рентгенологическое исследования не обладали критериями для формирования прогноза дальнейшего течения патологического процесса. В это же время как лабораторные маркеры SP-A и SP-D показали возможность их применения с указанной целью. На стадии альвеолита максимально повышалась концентрация SP-A, однако, параллельное существенное повышение SP-D свидетельствовало в пользу прогрессирующего развития фиброза, с дальнейшим поражением легких, часто превышающим 40% площади дыхательной поверхности и формированию ЛГ. Максимальное повышение SP-D мы регистрировали в группе прогрессирующего фиброза, вместе с тем, параллельное увеличение концентрации в крови SP-A на этой стадии патологического процесса свидетельствовало о дальнейшем его нарастании в сторону формирования дополнительных зон фиброза.

Вместе с тем, корреляционный анализ показал, что в группе больных ИЛФ сильные прямые связи были установлены между сурфактантным протеином А и внелегочными проявлениями, прежде всего, с суставным синдромом ($r=0,99$), со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,76$). Значительные обратные корреляции выявлены между SP-A и толерантностью к переносимой физической нагрузке по тесту 6-тиминутной ходьбы ($r=-0,29$). Прямые корреляции средней степени выявлены между SP-A и выраженным легочным фиброзом ($r=0,61$). Между сурфактантным протеином D прямые корреляции установлены со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,83$), с нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,77$), обратные сильные корреляции с сатурацией кислорода ($r=-0,78$), с Dlco ($r=-0,75$).

Отрицательная корреляционная тенденция выявлена между SP-D и тестом 6-минутной ходьбы ($r=-0,39$). Выявлена тенденция к положительной корреляционной связи между SP-D и максимально выраженным фиброзом ($r=0,61$). Сильная корреляция между легочным фиброзом, превышающим 50% площади легких, и внелегочными изменениями в группе больных ИЛФ ($r=0,78$) подтверждает, что фиброгенез – активный процесс с участием ряда цитокинов [177].

В группе больных с саркоидозом установлены прямая корреляция SP-A с суставным синдромом ($r=0,87$), с нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,98$), с рентгенологическим феноменом «матового стекла» ($r=0,74$). Прямые корреляции выявлены между SP-D и нормализованным показателем сатурации кислорода ($r=0,84$). Тенденции к обратным корреляциям определены между SP-A и DLco ($r=-0,29$). Важным явилось то, что было доказано, что SP-D не коррелировал с возрастом ($p>0,22$) и полом ($p>0,29$) в обеих группах больных. Известно, что фиброзные изменения возможны у жителей крупных городов, при воздействии неблагоприятных экологических факторов в возрасте после 40 лет, в том числе у некурящих пациентов [46, 152, 172].

Статистический анализ, проведенный в подгруппах пациентов, показал, что повышение протеина SP-A достоверно отражало стадию альвеолита, увеличение протеина SP-D было ассоциировано с прогрессирующим легочным фиброзом. Важно отметить, что SP-A не только достоверно коррелировал с рентгенологическим феноменом «матового стекла», сильные положительные связи отмечены и с клиническими проявлениями воспаления, такими как внелегочные проявления, суставной синдром ($p<0,001$). Умеренное повышение SP-D еще на стадии альвеолита может обсуждаться как прогностический критерий дальнейшего прогрессирования фиброза, что характерно для большинства больных ИЛФ и определенной части пациентов, страдающих саркоидозом [17-20]. 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) [29, 30, 38, 46, 50, 52].

Сурфактантные протеины А и D продуцируются альвеолоцитами второго порядка. Можно предположить, что источниками их повышения является сначала гиперплазия альвеолярного эпителия, что способствует увеличению массы альвеолоцитов (стадия альвеолита, соответственно повышение SP-A), а затем разрушение альвеолоцитов с замещением легочной ткани фиброзом (стадия прогрессирующего фиброза, сопровождающаяся повышением SP-D) [6, 21-23, 46]. Именно поэтому выделение подгрупп пациентов по морфолого-рентгенологическим критериям позволила впервые получить возможность отнести к каждой из общих для ИБЛ патогенетических стадий ассоциированный с ней сурфактантный протеин. Не получено достоверной корреляции между показателями сурфактантных протеинов и выживаемостью ни в группе больных ИЛФ, ни в группе больных саркоидозом. Это позволяет обсуждать роль этих маркеров на ранних стадиях ИБЛ.

Рядом ученых и ранее отмечалось, что повышение сурфактантных протенов А и D связаны с активностью легочного процесса у больных ИЛФ [129, 166, 167, 251, 272], реже у больных саркоидозом [166, 197]. 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.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие связи между повышенными показателями сурфактантных протеинов и снижением респираторных функциональных тестов, ЛГ, морфологическими и рентгенологическими признаками альвеолита и прогрессирующего фиброза у больных ИЛФ и саркоидозом. Полученные результаты согласуются с данными, опубликованными зарубежными авторами, которые показали возможность применения SP-A, SP-D в диагностике некоторых форм ИБЛ на небольших группах больных [168, 187, 250]. Вместе с тем, нами также подтверждено положение о том, что для диагностики и динамической оценки течения любого интерстициального фиброза необходим мультидисциплинарный подход. Этому принципа придерживается большинство исследователей в мире [1, 12, 25, 37, 72, 86, 137, 171, 275].

Изучение гликопротеина муцинового типа СА 15-3, более известного в клинической практике как онкомаркера молочной железы, показало достоверное повышение этого показателя у больных обеих групп по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Между группами больных саркоидозом и ИЛФ также найдено достоверное различие с преобладанием показателя у больных ИЛФ ($p < 0,025$). Максимальное повышение СА 15-3 соответствовало 1,5-кратному от верхней границы нормы, что трактуется в современной онкологии как неспецифическое отклонение [42, 46, 54, 61]. Кроме того, в исследование были включены пациенты, не имевшие признаков злокачественного поражения молочной железы. Корреляционный анализ в

подгруппе прогрессирующего фиброза выявил прямую связь между СА 15-3 и SP-D ($r=0,56$), максимальным выраженным легочным фиброзом ($r=0,63$), обратную связь с сатурацией кислорода ($r=-0,62$). Корреляции между СА 15-3 и SP-A найдено не было. Это позволило высказать предположение о взаимосвязи активно развивающегося легочного фиброза и умеренного повышения гликопротеина муцинового типа СА 15-3. В доступной литературе нами не найдено аналогичных сведений, в связи с чем высказанное предположение нуждается в проведении дальнейших исследований. Вместе с тем, указанный маркер не специфичен для легочной ткани, однако, показано, что риск развития онкопатологии возрастает у больных с выраженным легочным фиброзом [29, 19, 22]. В связи с этим, представляется целесообразным проведение динамического контроля СА 15-3 у больных ИБЛ.

Корреляции между ЛДГ и сурфактантными белками не выявлены ($r=0,29$). Слабая положительная тенденция намечена между ЛДГ и рентгенологическим симптомом «матового стекла» ($r=0,38$), что, возможно отражает активность воспалительной реакции при альвеолите. По данным ряда авторов, активность ЛДГ повышается при различных воспалительных легочных процессах, т.е. фермент является неспецифичным для ИБЛ [40, 114, 119, 155, 177]. Соответственно, этот маркер не представляется возможным рассматривать в качестве диагностического лабораторного параметра у больных саркоидозом и ИЛФ.

Изучение активности АПФ у больных показало достоверное повышение этого маркера у больных как с саркоидозом, так и с ИЛФ по сравнению с контролем ($p<0,001$), однако, различий между группами пациентов по этому показателю найдено не было ($p>0,100$). Отсутствие субстрата в виде продуцирующей АПФ гранулемы заставило нас искать объяснение в повышении активности фермента у больных ИЛФ. У всех больных с повышенным уровнем АПФ (9 человек) были выявлены ЛГ I или II степеней, а у 4 - АГ I степени. Среди больных с саркоидозом активность

АПФ была выше при наличии внелегочных поражений ($p < 0,005$), а также у лиц, имевших АГ I степени. Нами получена достоверная корреляционная связь средней силы только между активностью АПФ и повышением SP-A ($r=0,54$) в группе саркоидоза. В группе ИЛФ корреляций между АПФ и сурфактантными белками не получено, что подтверждает невысокую диагностическую ценность АПФ, что отмечали разные авторы [56, 68, 175, 208, 240, 243, 263]. Вместе с тем, с учетом АГ, терапии ГКС, антигипертензивными препаратами, оценка активности АПФ в динамике может быть информативным в комплексе с результатами МСКТ органов грудной клетки, сурфактантными протеинами.

Нами показано, что наличие внелегочных проявлений способствует более выраженному течению легочного повреждения у больных ИЛФ ($r=0,90$) и саркоидозом ($r=0,78$) на обеих патогенетических стадиях с преобладанием этого влияния на стадии альвеолита.

Полученные нами результаты позволили выдвинуть для обсуждения новые ориентиры для начала противовоспалительной и противofiброзной терапии больных саркоидозом и ИЛФ, тем более, что в последнее время появились препараты направленного действия для купирования выраженного альвеолита, также обладающие и антисклеротическими свойствами [221, 261, 269]. Так, повышение любого из изученных сурфактантных протеинов в 2 и более раз при наличии КТ признаков саркоидоза, ИЛФ дает основание к назначению соответствующей таргетной терапии, в том числе у тех больных, которым невозможно провести морфологическую верификацию легочного процесса [261, 269].

Диагностика всех вариантов ИБЛ, оценка активности и прогрессирования легочного процесса традиционно проводится с применением комплекса клинических, морфологических, рентгенологических и лабораторных показателей. Это объясняется отсутствием диагностических критериев, патогномоничных для любой из нозологий ИБЛ [12, 13]. Таким образом, по результатам проведенного

исследования, представляется возможным предложить указанные сывороточные маркеры для диагностики легочного фиброза и саркоидоза как на стадии альвеолита, так и при формировании и прогрессировании пневмофиброза. Мы надеемся, что их дальнейшее изучение и внедрение в практику наряду с клиническим, рентгенологическим, морфологическим исследованиями могут способствовать ранней диагностике интерстициальных болезней легких. С другой стороны, их динамическое изменение позволит прогнозировать развитие воспаления и оценивать риск дальнейшего прогрессирования легочного фиброза, как показал статистический анализ на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать сурфактантные протеины А и D в качестве лабораторных маркеров в комплексной диагностике самых распространенных форм ИБЛ - ИЛФ и саркоидоза.

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 литературы

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*. 2015;25(5):600-612.
2. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016;26(6):725-735.
3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: современная концепция и подходы к диагностике. *Практическая пульмонология* 2014; 4: 16–23.
4. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология* 1998; №2: 22-27.
5. Анаев Э.Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры. *Пульмонология*. 2017;27(1):56-64.
6. Борисов С.Е. Дифференциальная диагностика саркоидоза // *Вестн. НИИ фтизиопульмонол. ММА им. И.М. Сеченова*. — 1999. — Вып. 1. — С. 43-39.
7. Быков В.Л. *Частная гистология человека*. — СПб.: СОТИС, 1999. — С. 144.
8. Быков В.Л. *Частная гистология человека (функциональная морфология клеток и тканей человека)*. — 2-е издание. — СПб.: СОТИС, 1999. — 300 с.
9. Вершинина М.В. Идиопатические интерстициальные пневмонии. // *Лечащий врач*. 2013. № 1. С. 3 – 9.
10. Визель А.А. Саркоидоз: обзор работ последних лет // *Пульмонология* 2009. № 1. С. 83–89.
11. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., др. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ). *Пульмонология*. 2012;(4):29-33.
12. Визель И.Ю., Визель А.А. Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного аблюдения. *Пульмонология*. 2016;26(3):316-322.
13. Визель И.Ю., Визель А.А. Итоги одногодичного наблюдения больных с гистологически верифицированным саркоидозом. *Казанский мед. журн*. 2010. № ХСІ(6). С. 724–29.
14. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Дегтярь В.Г. Фактор роста эндотелия сосудов как основной регулятор ангиогенеза и клинически значимый показатель при различных злокачественных новообразованиях. *Технологии живых систем*. 2013;10:18-33.
15. Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых. *Пульмонология*. 2014;(4):91-99.
16. Дворецкий Л.И. Качество жизни пожилого больного. // *Consilium Medicum*. 2009.№11. С.98-102.

17. Демьяненко Н.Г., Романов В.В., Авербах М.М., др. Динамическое исследование клинико-иммунологических показателей у больных с впервые выявленным саркоидозом. *Пульмонология*. 2014;(1):61-65.
18. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Патологическая репарация в зонах ниш стволовых клеток респираторных отделов легкого при идиопатическом легочном фиброзе. *Пульмонология*. 2015;25(3):350-356.
19. Диагностика и лечение саркоидоза. Федеральные согласительные клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации. 2014.
20. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокозов И.В. Практические возможности ПЭТ / КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза. *Пульмонология*. 2013;(6):119-122.
21. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокозов И.В., Чернов С.А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре. Предварительные итоги. *Военно-медицинский журнал*. 2012; 9: 35–41.
22. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2016г. 44С.
23. Интерстициальные болезни легких./ Под ред. Н.А. Мухина. Литтерра. 2007. 434 С.
24. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 1. *Consilium Medicum*. Болезни органов дыхания. (Прил.) 2014; 01: 4-7.
25. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 2. *Consilium Medicum*. Болезни органов дыхания. (Прил.) 2014; 01: 7-9.
26. Камышников В. С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011.
27. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины — Спб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — С.369—378.
28. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник ГЭОТАР-Медиа, 2014 г. 640С.
29. Коган Е.А., Мануйлова Т.Ю., Краева В.В., др. Атипичная аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита. *Архив патологии*, 2003.-N 5.-С.35-40.
30. Коган Е.А., Деньгин В.В., Жак Г., Корнев Б.М. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких. *Архив патологии*, 2000.-N 6.-С.32-37.
31. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных. М., 2012. – 40С.

32. Лапин С.В. Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. - СПб: Человек, 2010 – с.272.
33. Мамонова Е.Н. Значение ангиотензинпревращающего фермента и показателей гемодинамики малого круга кровообращения в диагностике и лечение саркоидоза: Автореф. дис. к-та мед. наук.— М., 1991.
34. Мартынюк Т.В. Состояние нейрогуморальной системы у больных с первичной легочной гипертензией. Автореф. дис. к-та мед. наук. — М., 1997.
35. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П. и др. II Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровень вазопрессина у пациентов с первичной легочной гипертензией. Тер. архив —1998. — №4. — С.33-36.
36. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких. Фундаментальные исследования. – 2012. - №2. – С. 204-207.
37. Мухин Н.А., Серов В.В., Коган Е.А., и др. Клинико-морфологическая характеристика интерстициальных болезней лёгких. Клини, мед.- 1995.- №3- с.77-80.
38. Мухин Н.А., Серов В.В., Корнев Б.М., Коган Е.А. и др. Интерстициальные болезни лёгких клинические аспекты проблемы. Тер. архив.- 1995. - №5.- с.68-71.
39. Мухин Н.А., Попова Е.Н., Коган Е.А. и др. Клиническое значение ремоделирования легочного сосудистого русла при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Журнал Сердечная недостаточность — 2007.-№8(4).-с. 178-181.
40. Назаренко Г.И., Кишкун А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. - 165-166.
41. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Клинические рекомендации. БХМ, М – 2006.
42. Нефедова Н. А., Харлова О. А., Данилова Н. В. и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. Архив патологии. 2016;78(2): 55-63.
43. Нормальная физиология человека / под ред. Б. И. Ткаченко. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2005. — С. 477. — 928 с.
44. Овчаренко С.И., Коган Е.А., Королева И.М., др. Клиническое наблюдение лимфангиолейомиоматоза легких. Терапевтический архив, 2004.-N 3.-С.68-72.
45. Пальцев М.А., Демура С.А., Коган Е.А. Мелкоклеточный рак и карциноиды легких: морфология апоптоза и экспрессия биомолекулярных маркеров опухолевого роста. Архив патологии, 2000.-N 5.-С.11-17.
46. Пальцев М. А., Аничков ИМ. Патологическая анатомия. Учебник. В 2-х т. —2-е изд. — М.: Медицина, 2005.
47. Пальцев М.А. Цитокины: от теории к практике. Вестник Российск. Акад. Наук 1996; 66 (12): 1079-1084.

48. Петров Д.В., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Гаус О.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист–рентгенолог–патолог. Практическая пульмонология. 2016. № 3. С. 55-60.
49. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания. Автореферат дисс. канд. мед наук. М., 2008. 29С.
50. Попова Е.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач. – 2005. – № 9. – С. 82–85.
51. Попова Е.Н., Коган Е.А., Фомин В.В., др. Идиопатический легочный гемосидероз - редкий вариант поражения легочного интерстиция у взрослого. Терапевтический архив, 2006.-N 4.-С.73-75.
52. Попова Е.Н., Лебедева М.В., Пономарев А.Б. Интерстициальный фиброз легких: роль факторов ангиогенеза, пути торможения прогрессирования. Тер архив 2014. №8. С. 23-28.
53. Попова И.А. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. Автореферат дисс. канд. мед наук. М., 2010. 25С.
54. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 960 с.
55. Рабен А.С. Саркоидоз. — М.: Медицина, 1964. — 310 с.
56. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. — М.: Медицина, 1975. — 127 с.
57. Респираторная медицина. Руководство (в 2-х томах М. ГЭОТАР-Медиа. 2007.С757.
58. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. Общая реаниматология. – 2007. - №1. – С. 66-77.
59. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция фактора некроза опухоли- α мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза. Пульмонология. 2013;(3):89-92.
60. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.
61. Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., Рудой А.Б. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. Учебное пособие. ГЭОТАР-Медиа, 2015 г. 352С.
62. Синюкова Т.А., Коваленко Л.В. Сурфактантные белки и их роль в функционировании дыхательной системы. Вестник СурГУ Медицина. – 2011. - №9. – С. 48-54.
63. Скрипина А.Г., Визель И.Ю. Фактор некроза опухоли альфа при саркоидозе: от патогенеза к лечению. Вестник современной клинической медицины. 2011. № 4(3).С. 24–28.

64. Терпигорев С.А., Новиков А.А., Эль-Зейн Б.А. и др. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких. Терапевтический архив. - 2013. - №3. - С. 23-27.
65. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и соавт. Саркоидоз как системный гранулематоз. — М.: Медицина, 1999. — 39 с.
66. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е. Современный подход к терапии больных идиопатическим легочным фиброзом. Клиническая медицина. 2017. №3. С.281 – 285.
67. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Миронова Н.А., Самко А.Н. Роль лёгких в метаболизме некоторых маркёров повреждения эндотелия в норме и при первичной лёгочной гипертензии. Кардиология-2000.-№8.- с. 13-15.
68. Черкасова О.П., Федоров В.И. Определение активности ангиотензинпревращающего фермента плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Лаб. дело. —1989. — №3. — С.72-74.
69. Чернеховская Н. Е., Федченко Г. Г., Андреев В. Г., Поваляев А. В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 240 с.
70. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и патологическая анатомия. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С. 51-55.
71. Чучалин А.Г. Авдеев С.Н. Авдеева О.Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. РМЖ. 1998.№4. С.4-9.
72. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). Вестник современной клинической медицины. 2014. Том 7, выпуск 5. С. 73 – 81.
73. Чучалин А.Г., Визель А.А., Амиров Н.Б. (ред.). Саркоидоз. Учеб.-метод. пособие. Казань: Медицина, 2010.
74. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016; 4(26): 399–419.
75. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. Тер. арх. 2014. № 3. С. 4-13.
76. Шаталов Н.Н., Мамонова Е.Н., Корнев Б.М. и др. Значение ангиотензинпревращающего фермента в оценке активности саркоидоза. II Клини. мед. — 1988.— №11,— С. 122-126.
77. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. Цитокины и воспаление 2009; 8(3): 3-10.
78. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium Medicum. Consilium Medicum. (Прил.) 2003; 04: 176-181.

79. Abe S, Takahashi H. Surfactant proteins A and D as biomarkers of disease activity in diffuse interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2000 Mar;38(3):157-65.
80. Adegunsoye A, Balachandran J. Inflammatory response mechanisms exacerbating hypoxemia in coexistent pulmonary fibrosis and sleep apnea. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:510105.
81. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 227–235.
82. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:71-76
83. Akino T. Biochemical and clinical aspects of pulmonary surfactant proteins. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992 Dec;30 Suppl:5-14.Review.
84. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017 Feb;123:56-62.
85. Ahmadzai H, Cameron B, Chui J. et al. Measurement of neopterin, TGF- β 1 and ACE in the exhaled breath condensate of patients with sarcoidosis. *J Breath Res*. 2013 Dec;7(4):046003.
86. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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.
87. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 161. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS); 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement; pp. 646–664.
88. Antoniou KM, Soufla G, Proklou A, et al. Different activity of the biological axis VEGF-Flt-1 (fms-like tyrosine kinase 1) and CXC chemokines between pulmonary sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a bronchoalveolar lavage study. *Clin Dev Immunol*. 2009;2009:537929.
89. Aono Y, Ledford JG, Mukherjee S., et al. Surfactant protein-D regulates effector cell function and fibrotic lung remodeling in response to bleomycin injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 1;185(5):525-36.
90. Armstrong L, Godinho SI, Uppington KM, et al. Tumour necrosis factor-alpha processing in interstitial lung disease: a potential role for exogenous proteinase-3. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:336–343.
91. Armstrong L., Foley N.M., Millar A.B. Inter-relationship between tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and TNF soluble receptors in pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 1999 Jun; 54(6): 524–530.

92. Armstrong L., Armstrong L, Godinho SI, et al. Tumour necrosis factor-alpha processing in interstitial lung disease: a potential role for exogenous proteinase-3. *Clin Exp Immunol.* 2009 May;156(2):336-43.
93. Bachwich PR, Lynch JP, Larrick J. Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am J Pathol* 1986;125:421–5.
94. Bargagli E, Bianchi N, Margollicci M, et al. Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:479–483.
95. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med* 2008;29:445–458.
96. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003 Mar 29; 361(9363):1111-1118.
97. Behr J. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Dec; 110(51-52): 875–881.
98. Bennett D, Mazzei MA, Squitieri NC at al. Familial pulmonary fibrosis: Clinical and radiological characteristics and progression analysis in different high resolution-CT patterns. *Respir Med.* 2017 May;126:75-83.
99. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199–203.
100. Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease.// *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Apr;35(2):181-200.
101. Bradley B, Branley HM, Egan JJ. et al. Interstitial lung disease guidelines: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63(Suppl 5):v1–58.
102. Brown KA, Pietenpol JA, Moses HL. Tale of Two Proteins: Differential Roles and Regulation of Smad2 and Smad3 in TGF- β Signaling. *J Cell Biochem.* 2007;101:9–33.
103. Brownell R, Moua T, Henry TS et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017 May;72(5):424-429. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209671. Epub 2017 Jan 12.
104. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008 Sep; 29(3):365-77.
105. Chernecky C. C. Laboratory tests and diagnostic procedures / C. C. Chernecky, B. J. Berger; 5th ed. – Saunder Elsevier, 2008. – 1232 pp.
106. Doubková M, Karpíšek M, Mazoch J, et al. Prognostic significance of surfactant protein A, surfactant protein D, Clara cell protein 16, S100 protein, trefoil factor 3, and prostatic secretory protein 94 in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016 Oct 7;33(3):224-234.

107. Driscoll KE, Maurer JK, Lindenschmidt RC., et al. Respiratory tract responses to dust: relationships between dust burden, lung injury, alveolar macrophage fibronectin release, and the development of pulmonary fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990 Oct;106(1):88-101.
108. Du X, Meng Q, Sharif A, Abdel-Razek OA, et al. Surfactant Proteins SP-A and SP-D Ameliorate Pneumonia Severity and Intestinal Injury in a Murine Model of Staphylococcus Aureus Pneumonia. *Shock.* 2016 Aug;46(2):164-72.
109. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Ibid.* —1988. — Vol. 84. — P.22-27.
110. Fanburg BL, Schoenberger MO, Bachus B, Snider GL. Elevated serum angiotensin I converting enzyme in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:523-8.
111. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX. et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:832–837.
112. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):789-791.
113. Fireman E, Gilburd D, Marmor S. Angiogenic cytokines in induced sputum of patients with sarcoidosis. *Respirology.* 2009;14:117–123.
114. Fischbach F.T., Dunning M.B. *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1344 p.
115. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:904–910.
116. Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1054–1060.
117. Friedland J, Silverstein E. A sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme. *Ain J Clin Pathol* 1976;66:416.
118. Furukawa T., Taniguchi H., Masahiko Ando et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF// *Respir Res.* 2017; 18: 18. Published online 2017 Jan 17.
119. Gaspar P, Al-Bayati FA, Andrew PW., et al. Lactate dehydrogenase is the key enzyme for pneumococcal pyruvate metabolism and pneumococcal survival in blood. *Infect Immun.* 2014 Dec;82(12):5099-109.
120. Gerke AK, Yang M, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: a population-based cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:19. pmid:22584044
121. Gialafos E, Triposkiadis F, Kouranos V., et al. Relationship between tumor necrosis factor- α (TNFA) gene polymorphisms and cardiac sarcoidosis. *In Vivo.* 2014 Nov-Dec;28(6):1125-9.

122. Giannoni E., Sawa T., Allen L., et al. Surfactant proteins A and D enhance pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* 2006;34:704–710.
123. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):439-46
124. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* 1991;179:123–132.
125. Griese M, Maderlechner N, Bufler P. Surfactant proteins D and A in sputum. *Eur J Med Res.* 2001 Jan 29;6(1):33-8
126. Goto H, Mitsuhashi A, Nishioka Y., et al. Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases. *J Med Invest.* 2014;61(1-2):1-6.
127. Gupta RG, Catchatourian R, Sicilian L, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) in bronchoalveolar lavage (BAL) in sarcoidosis. *Am J Respir Dis* 1979;119:No 4 suppl, 69.
128. Hamman L., Rich A. R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climat Assoc.* 1935. V. 51. P. 154–163.
129. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers.* 2016;2016:4759040.
130. Hara Y., Shinkai M., Kanoh S., et al. Arterial Carboxyhemoglobin Measurement Is Useful for Evaluating Pulmonary Inflammation in Subjects with Interstitial Lung Disease. *Intern Med.* 2017;56(6):621-626.
131. Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. *J Leukoc Biol.* 1998 Aug;64(2):135-46.
132. Hernandez-Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, et al. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells. *Immunology* 2000;100:352-358.
133. Hind CR, Latchman YE, Brostoff J. Circulating human leucocyte elastase levels in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1988 Mar;5(1):38-42.
134. Ho LP, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet* 2005;365:1062-1072.
135. Hoeben A, Landuyt B, Highley M. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549-580.
136. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1860-6.
137. Hua-Huy T, Rivière S, Tiev KP., et al. Use of pulmonary function tests and biomarkers studies to diagnose and follow-up interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Pneumol Clin.* 2014 Dec;70(6):335-42.

138. Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Biosci Trends*. 2013 Aug;7(4):172-7. Review.
139. Hunninghake GW, Fulmer JD, Young RC, et al. Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Jul;120(1):49–57.
140. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Oct;11(8):1176-85.
141. Ishii H, Mukae H, Kadota J. et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 2003 Jan;58(1):52-7.
142. Ishikawa T, Kubota T, Abe H., et al. Surfactant protein-D is more useful than Krebs von den Lungen 6 as a marker for the early diagnosis of interstitial pneumonitis during pegylated interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2012 Oct;59(119):2260-3.
143. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012 Mar;50(1):3-13.
144. Jacquelin V, Mekinian A, Brillet PY, et al. FDG-PET/CT in the prediction of pulmonary function improvement in nonspecific interstitial pneumonia. A Pilot Study. *Eur J Radiol*. 2016 Dec;85(12):2200-2205.
145. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *European Respiratory Journal*. 2011 July 1, 2011;38(1):29-35 .
146. Jonth AC, Silveira L, Fingerlin TE, et al. TGF- β 1 variants in chronic beryllium disease and sarcoidosis. *J Immunol*. 2007;179:4255–4262.
147. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014 Nov; 44(5):1296-307.
148. Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y, et al. Serum heat shock protein 47 levels in patients with drug-induced lung disease. *Respir Res*. 2013 Nov 20;14:133.
149. Kambe M, Ohshimo S, Kohno N. Immunity tests for respiratory diseases - SP-A, SP-D, KL-6. *Rinsho Byori*. 2007 Apr;55(4):381-7.
150. Kawaguchi H, Ina Y, Sato S., et al. Serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor in sarcoidosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Aug;33(8):850-5.
151. Keane MP. The role of chemokines and cytokines in lung fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2008;17:151–156.
152. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest Imaging. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):603-19.
153. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX., et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1557-63.

154. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):72-84.
155. Kishaba T. Practical management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015 Jul 22;32(2):90-8.
156. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors *Mol Immunol* 2006. March;43(9):1293–1315.
157. Kiszalkiewicz J, Piotrowski WJ, Brzezińska-Lasota E. Selected molecular events in the pathogenesis of sarcoidosis - recent advances. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(6):462-75.
158. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Oct; 7(5): 196–205.
159. Kobak S., Yilmaz H, Sever F. et al. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients with Sarcoidosis. *Autoimmune Dis*. 2014; 2014: 351852.
160. Koczy-Baron E, Kasperska-Zajac A. The role of vascular endothelial growth factor in inflammatory processes. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:57–65.
161. Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest*. 1999 Aug;46(3-4):151-8.
162. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68–73.
163. Krafft E, Lybaert P, Roels E, et al. Transforming growth factor Beta 1 activation, storage, and signaling pathways in idiopathic pulmonary fibrosis in dogs. *J Vet Intern Med*. 2014;28:1666–1675.
164. Kristensen JH, Karsdal MA, Sand JM, et al. Serological assessment of neutrophil elastase activity on elastin during lung ECM remodeling. *BMC Pulm Med*. 2015 May 3;15:53.
165. Kruit A, Gerritsen WB, Pot N, et al. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010 Jul;27(2):138-46.
166. Kunitake R, Kuwano K, Yoshida K, et al. KL-6, surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration*. 2001;68(5):488-95.
167. Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Nov 19;1408(2-3):334-45. Review.
168. Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Mar; 147(3):723-9.

169. Lanzillo JJ, Fanburg B. Angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar lining fluid. *Lancet* 1979;1:1200-1.
170. Launois C., Barbe C., Bertin E., et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study *BMC Pulmonary Medicine*. 2012.;12:61.
171. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53-82.
172. Lee SH, Shim HS, Cho SH., et al. Prognostic factors for idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, physiologic, pathologic, and molecular aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011 Oct;28(2):102-12.
173. Leonhard SE, Fritz D, Eftimov F. et al. Neurosarcoidosis in a Tertiary Referral Center: A Cross-Sectional Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(14):e3277.
174. Ley B., Ryerson CJ, Vittinghoff E., et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012 May 15;156(10):684-91.
175. Lieberman J, Nosal A, Schlessner A, Sastre-Foken A. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:329–335.
176. Lobo CL, do Nascimento EM, Abelha R., et al. Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Brazilian Patients with Sickle Cell Anemia.// *PLoS One*. 2015 Sep 3;10(9):e0137539.
177. Luzina IG, Todd NW, Sundararajan S, Atamas SP. The cytokines of pulmonary fibrosis: Much learned, much more to learn. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):88-100.
178. Lynch DA, Newell JD, Logan PM. et al. Can CT distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis? *Am J Roentgenol*. 1995;165:807–811.
179. Lynch JP 3rd, Toews GB. Tumor necrosis factor-alpha. A multifaceted mediator of inflammation. *Chest*. 1989 Sep;96(3):457-9.
180. Madan T, Eggleton P, Kishore U, et al. Binding of pulmonary surfactant proteins A and D to *Aspergillus fumigatus* conidia enhances phagocytosis and killing by human neutrophils and alveolar macrophages *Infect Immun* 1997. August;65(8):3171–3179.
181. Mao P, Wu S, Li J., et al. Human alveolar epithelial type II cells in primary culture. *Physiol Rep*. 2015 Feb 12;3(2). pii: e12288.
182. Marshall BG, Wangoo A, Cook HT, et al. Increased inflammatory cytokines and new collagen formation in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax*. 1996 Dec;51(12):1253-61.
183. Matěj R., Smětáková M., Vašáková M. PAR-2, IL-4R, TGF- β and TNF- α in bronchoalveolar lavage distinguishes extrinsic allergic alveolitis from sarcoidosis. *Exp Ther Med*. 2014 Aug;8(2):533-538.

184. Matusiewicz SP, Williamson IJ, Sime PJ, et al. Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J*. 1993 Oct;6(9):1282-6.
185. Mempel M, Flageul B, Suarez F, et al. Comparison of the T cell patterns in leprous and cutaneous sarcoid granulomas: presence of Valpha24-invariant natural killer T cells in T-cell-reactive leprosy together with a highly biased T cell receptor Valpha repertoire. *Am J Pathol* 2000;157:509-523.
186. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014 Jan;19(1):138-43.
187. Mikerov A.N., Wang G., Umstead T.M., et al. Surfactant protein A2 (SP-A2) variants expressed in CHO cells stimulate phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* more than do SP-A1 variants. *Infection and Immunity*. 2007.; 75: 1403-1412.
188. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006;203:359-370.
189. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T. , et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1391-7.
190. Mostard RL, Van Kuijk MJ, Verschakelen A. et al. A predictive tool for an effective use of (18)F-FDG PET in assessing activity of sarcoidosis. *BMC Pulm Med*. 2012; 12: 57.
191. Mukherjee P., Tinder T.L., Basu G.D., Gendler S.J. MUC1 (CD227) interacts with lck tyrosine kinase in Jurkat lymphoma cells and normal T cells. *J. Leukoc. Biol*. 2005. V.77:90-99.
192. Muller-Quernheim J, Pfeifer S, Mannel D, et al. Lung restricted activation of the alveolar macrophage/monocyte system in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:187-92.
193. Nakamura K, Kato M, Shukuya T., et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study. *BMC Cancer*. 2017 May 2;17(1):302.
194. Naumnik W, Naumnik B, Niklińska W., et al. Interleukin-33 as a New Marker of Pulmonary Sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;866:1-6.
195. Nicholson A.G. Interstitial pneumonias. In: Dail and Hammar's *Pulmonary Pathology*. Third Edition. /Ed. Philip T. Cagle, Armando E. Fraire, Joseph F. Tomashefski, Jr., Carol F. Farver. Springer Science+Business Media, LLC. 2008: 695-721.
196. Niimi T, Sato S, Sugiura Y, et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 Jun;6(6):510-5.

197. Nishikiori H, Chiba H, Arika S., et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2014 Dec 8;14:196.
198. Noguchi S, Eitoku M, Kiyosawa H, Suganuma N. Fibrotic gene expression coexists with alveolar proteinosis in early indium lung. *Inhal Toxicol.* 2016 Aug;28(9):421-8.
199. Oberley R.E., Snyder J.M. Recombinant human SP-A1 and SP-A2 proteins have different carbohydrate-binding characteristics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003.284: L871-881.
200. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K., et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Feb 1;165(3):378-81.
201. Oosterkamp H.M., Scheiner L., Stefanova M.C., et al. Comparison of MUC-1 mucin expression in epithelial and non-epithelial cancer cell lines and demonstration of a new short variant form (MUC-1/Z). *Int. J. Cancer.*1997.V. 72:87-94.
202. Ohshimo S, Bonella F, Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1043–1047.
203. Pallai A, Kiss B, Vereb G, et al. Transmembrane TNF- α Reverse Signaling Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Proinflammatory Cytokine Formation in Macrophages by Inducing TGF- β : Therapeutic Implications. *J Immunol.* 2016 Feb 1;196(3):1146-57.
204. Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED., et al. Serum Levels of Surfactant Proteins in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE). *PLoS One.* 2016 Jun 23;11(6):e0157789.
205. Papaioannou AI, Papiris S, Papadaki G., et al. Surfactant Proteins in Smoking-Related Lung Disease. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(14):1574-81.
206. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128(2): 127-137.
207. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma.* 2012;2:18–28.
208. Perrin-Fayolle M., Pacheco Y., Harf R., et al. Angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1981 ;34 :790-792.
209. Peros-Golubicić T, Ivcević A, Bekić A, et al. Lung lavage neutrophils, neutrophil elastase and albumin in the prognosis of pulmonary sarcoidosis. *Coll Antropol.* 2001 Jun;25(1):349-55.
210. Pettersson T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Jan; 10(1):73-8.

211. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995;12:61-67.
212. Piotrowski W.J., Kiszalkiewicz J, Górski P. Immunoexpression of TGF- β /Smad and VEGF-A proteins in serum and BAL fluid of sarcoidosis patients. *BMC Immunol.* 2015; 16: 58.
213. Pohle S., Florent Baty F., Brutsche M. In-Hospital Disease Burden of Sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151940.
214. Porębska I, Jankowska R, Piesiak P, et al. VEGF and IL-8 analysis in BALF and sera of patients with sarcoidosis. *Adv Clin Exp Med.* 2004;13:555–560.
215. Portillo K, Morera J. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome: A New Phenotype within the Spectrum of Smoking-Related Interstitial Lung Disease. *Pulm Med.* 2012;2012:867870.
216. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med.* 2017 Jan;129(1):149-158.
217. Prasse A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pneumologie.* 2015 Oct;69(10):608-14.
218. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y., et al.; American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): e3–e19.
219. Raghu G, Collard HR, Egan JJ. et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
220. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810–816.
221. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2017 Aug;129:24-30.
222. Reiserter S, Gunnarsson R, Mogens Aaløkken T. et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Mar 29. [Epub ahead of print].
223. Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E et al. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009 Jul;26(1):54-63.

224. Richeldi L., Rubin A., Avdeev S., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine*. 2015.№ 13:237.
225. Rohrbach MS, Deremee RA. Serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis as measured by a simple radiochemical assay. *Am Rev Respir Dis*. 1979 May;119(5):761–767.
226. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-241.
227. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130-42.
228. Salez F, Gosset P, Copin MC, et al. Transforming growth factor- β 1 in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1998;12:913–919.
229. Sally J. Singh, Milo A. Puhan, Vasileios Andrianopoulos et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1447–1478.
230. Sandhaus RA, Turino G. Neutrophil elastase-mediated lung disease. *COPD*. 2013 Mar;10 Suppl 1:60-3.
231. Sekiya M, Ohwada A, Miura K, et al. Serum vascular endothelial growth factor as a possible prognostic indicator in sarcoidosis. *Lung*. 2003;181:259–265.
232. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M., et al. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1979-82.
233. Silver RF, Crystal RG, Moller DR. Limited heterogeneity of biased T-cell receptor V beta gene usage in lung but not blood T cells in active pulmonary sarcoidosis. *Immunology* 1996;88:516-523.
234. Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:6646–6648.
235. Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A. Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;278:498–513.
236. Smadja DM, Nunes H, Juvin K, et al. Increase in both angiogenic and angiostatic mediators in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pathol Biol (Paris)*2014;62:391–394.
237. Song JW, Do KH, Jang SJ, et al. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013 May;143(5):1422-9.
238. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology*. 2007;212(4-5):381-416.

239. Stahel RA, Gilks WR, Lehmann HP, Schenker T. Third International Workshop on Lung Tumor and Differentiation Antigens: overview of the results of the central data analysis. *Int J Cancer Suppl* 1994; 8: 6–26.
240. Stanislas-Leguern G, Marsac J, Arnoux A, Lecossier D. Serum angiotensin-converting enzyme and bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Lancet*. 1979 Mar 31;1(8118):723–723.
241. Strausz J, Müller-Quernheim J, Ferlinz R. Secreted interleukin-2 receptor as a parameter of the activity of sarcoidosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989 May 12;114(19):744-9.
242. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol*.1980;33:528–533.
243. Studdy P, Bird R, James DG, et al. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet* 1978;2:1331-4.
244. Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. In: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC, editors. *Sarcoidosis*. Paris: Pergamon Press; 1983. pp. 332–344.
245. Sugino K., Nakamura Y., Muramatsu Y., et al. Analysis of blood neutrophil elastase, glutathione levels and pathological findings in postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with lung cancer: Two case reports. *Mol Clin Oncol*. 2016 Oct;5(4):402-406.
246. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ. et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol*.2008;191(4):1032–9.
247. Swensen S, Aughenbaugh G, Myers J. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology*. 1997;205:229–234.
248. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014 May; 43(5):1525-8.
249. Tada S, Namba J, Yokota S, et al. The significance of soluble IL-2 receptors in rheumatoid arthritis with interstitial pneumonia. *Arerugi*. 1992 Mar;41(3):428-33.
250. Takahashi H, Sano H, Chiba H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant proteins A and D: innate immune functions and biomarkers for lung diseases. *Curr Pharm Des*. 2006;12(5):589-598. Review.
251. Takahashi H, Fujishima T, Koba H., et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1109-14.
252. Tanaka T, Nangaku M. Angiogenesis and hypoxia in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(4):211-222.

253. Thierry F, Handel I, Hammond G, et al. Further characterization of computed tomographic and clinical features for staging and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers. *Vet Radiol Ultrasound*. 2017 Mar 23.
254. Travis WD, Costabe U, Hansell DM, and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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: 733–748.
255. Tung KT, Wells AU, Rubens MB. et al. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1993;48:334–338.
256. Tsai YF, Hwang TL. Neutrophil elastase inhibitors: a patent review and potential applications for inflammatory lung diseases (2010 - 2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2015;25(10):1145-58.
257. Tzouvelekis A, Ntoliou P, Karameris A, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α -vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibitory growth factor (ING)-4- axis in sarcoidosis patients. *BMC Research Notes*. 2012;5:654.
258. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014. March;383(9923):1155–1167.
259. Vasakova M, Sterclova M, Kolesar L. et al. Bronchoalveolar lavage fluid cellular characteristics, functional parameters and cytokine and chemokine levels in interstitial lung diseases. *Scand J Immunol*. 2009;69:268–274.
260. Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P et al. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy. *Respir Med*. 2015 Feb;109(2):279-85.
261. Vorselaars AD, et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):337-9.
262. Wendel H. Relation between spleen size and thrombocyte number in sarcoidosis. *Z Erkr Atmungsorgane Folia Bronchol* 1973;138:273-8.
263. Wilson D.D. *McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests* / D D. Wilson. – McGraw-Hill Medical, 2007. – 608 pp.
264. Wong RC, Brown S, Clarke BE, et al. Transient elevation of the tumor markers CA 15-3 and CASA as markers of interstitial lung disease rather than underlying malignancy in dermatomyositis sine myositis. *J Clin Rheumatol*. 2002 Aug;8(4):204-7.
265. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Thorac Dis*. 2017 Feb; 9(2):362-371.

266. Yamauchi K, Nishimura Y, Shigematsu S, et al. Vascular Endothelial Cell Growth Factor attenuates actions of Transforming Growth Factor- β in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279:55104–55108.
267. Yamashita M, Mouri T, Nilsato M, et al. Heterogeneous characteristics of lymphatic microvasculatures associated with pulmonary sarcoid granulomas. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:90–97.
268. Yokoyama T, Kanda T, Kobayashi I., et al. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. *J Med*. 1995;26(5-6):209-19.
269. Zanini A, Aiello M, Adamo D, et al. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. *Respiration*. 2015;89(6):525-33.
270. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G., et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1586-92.
271. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003;21:407–413.
272. Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med*. 2003 Jan;253(1):18-30. Review.
273. Zhai RX, Yao L, Yao X, et al. The change of pulmonary surfactant protein of rat following silica exposure. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2012 Sep;30(9):667-71.
274. Ziora D, Jastrzębski D, Adamek M, et al. Circulating concentration of markers of angiogenic activity in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2015 Oct 5;15:113.
275. Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis - immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:3-14.
276. Zissel G, Homolka J, Schlaak J, et al. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:713–9.
277. Zielonka TM, Demkow U, Radzikowska E, et al. Angiogenic activity of sera from interstitial lung disease patients in relations to pulmonary function. *Eur J Med Res*. 2010;15:229–234.
278. Zurkova M., Kolek V., Tomankova T., et al. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis and comparison of routine laboratory and clinical data to pulmonary involvement. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014, 158(4):613-620.