На правах рукописи

Зайцева

Анна Сергеевна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗИРУЮЩИМИ АЛЬВЕОЛИТАМИ

14.01.25 – пульмонология.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Центральном НИИ туберкулеза РАМН

(Директор – член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор Ерохин В.В.).

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Шмелев Евгений Иванович**

Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук, профессор **Гергерт Владислав Яковлевич**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Дворецкий Леонид Иванович**

доктор медицинских наук, профессор **Авдеев Сергей Николаевич**

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава»

Защита состоится 12 октября 2010 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета при ЦНИИТ РАМН по адресу: 107564 г. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН.

Автореферат разослан «___» _____ 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.А. Фирсова

Актуальность работы.

В группу «фиброзирующие альвеолиты» объединены заболевания, характеризующиеся развитием распространенного пневмофиброза с тенденцией к прогрессированию. Фиброзирующий альвеолит (ФА) может быть не только самостоятельной нозологической формой, но и одним из синдромов при других болезнях, например при диффузных заболеваниях соединительной ткани. За последние десятилетия появилось несколько национальных и международных согласительных документов, посвященных проблемам интерстициальных заболеваний легких, и в частности ФА. Согласно одному из последних международных консенсусов ERS/ATS (2002), выделяют семь различных вариантов ФА, среди которых самым распространенным является обычная интерстициальная пневмония (идиопатический фиброзирующий альвеолит).

Проведенные исследования с использованием новых возможностей позволили достичь значительного прогресса в понимании патологии, лежащей в основе этих заболеваний. Однако остается множество открытых и спорных вопросов касательно терминологии, классификации, является ли каждый из вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний отдельным заболеванием или это процесс развития одной болезни. Учитывая, что ни этиология, ни патогенез данного заболевания не изучены до конца, проблема лечения больных ФА не нашла удовлетворительного решения. Кроме того, ведутся активные дискуссии касательно критериев эффективности терапии больных с ФА.

При ФА обнаруживаются также черты аутоиммунного процесса и признаки нарушения иммунологического гомеостаза. До настоящего времени нет единого мнения о степени и характере участия иммунологических механизмов в патогенезе данного заболевания.

Актуальность исследования определяется необходимостью своевременной диагностики фиброзирующих альвеолитов и оптимизации алгоритма диагностики заболевания, исследовании зависимости характера течения, клинических проявлений заболевания и эффективности проводимой терапии фиброзирующих альвеолитов, а также оценке иммунологических механизмов в патогенезе фиброзирующих альвеолитов.

Цель исследования

Изучить особенности иммунологической реактивности у больных с фиброзирующим альвеолитом и взаимосвязь клинических особенностей течения заболевания у данной группы пациентов с основными иммунологическими параметрами.

Задачи исследования

1. Определить характер связи показателей основных клинико-функциональных параметров с иммунным статусом при ФА;
2. Установить закономерности изменения основных показателей иммунной реактивности у больных ФА при разных ответах на терапию

3. Проанализировать течение ФА: от участкового терапевта и до специализированного пульмонологического отделения;

4. Установить связь толерантности физической нагрузки и основных функциональных показателей у больных с ФА;

5. Определить возможности прогнозирования эффективности терапии на основании данных иммунологического исследования.

Научная новизна:

Установлены особенности течения и диагностики ФА с момента первого обращения пациента к врачу (участковый терапевт) до поступления в специализированный стационар. Основные ошибочные диагнозы на догоспитальном этапе - внебольничная пневмония (22,2%) и бронхит (18,5%). Лишь у 13 (24,1%) обследованных нами пациентов на амбулаторном этапе участковые терапевты заподозрили диагноз ФА.

Получены новые данные о клинико-функциональном статусе пациентов с различными вариантами ФА, используемые для оценки эффективности проводимой терапии. В большинстве случаев (53,7%) у больных фиброзирующими альвеолитами улучшение одного из клинико–функциональных показателей сопровождается ухудшением или отсутствием динамики со стороны других параметров, используемых для оценки эффективности проводимой терапии.

Впервые установлены закономерности иммунной реактивности больных ФА с основными клинико–функциональными параметрами оценки эффективности проводимой терапии. Выявлена умеренная достоверная прямая корреляционная зависимость уровня IL-1 с ЖЕЛ ($r=0,36$, $p<0,05$) и $ОФВ_1$ ($r=0,36$, $p<0,05$) и умеренная обратная корреляционная связь данного интерлейкина и уровня $PaCO_2$ ($r=-0,5$, $p<0,005$), а также наблюдалась умеренная обратная корреляционная зависимость уровня ФНО с $PaCO_2$ ($r=-0,37$, $p<0,05$).

Под влиянием комбинированного лечения системными кортикостероидами в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном и монотерапии системными кортикостероидами относительное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ - лимфоцитов, уровень IL-8 находился в пределах нормальных значений.

При отсутствии динамики клинико-функциональных показателей от проводимой терапии выявлена повышенная способность к спонтанной выработке IL-1 и IL-2 в 1,6 раза. При улучшении состояния в результате проводимой терапии уровень спонтанно вырабатываемого ФНО был повышен в 4,4 раза. При ухудшении клинико-функциональных показателей способность к спонтанной выработке IL-2 у пациентов была повышена в среднем в 2,3 раза. Содержание спонтанно вырабатываемого IL-1 и ФНО было нормальным.

Показано, что толерантность физической нагрузки у больных фиброзирующими альвеолитами не зависит от выраженности изменений ФВД.

По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) выявлено, что у пациентов с нормальным уровнем IL-1 в 2,3 раза чаще выявляли симптом «матового стекла», в 1,4 раза чаще регистрировали «сотовое легкое». Пациенты с нормальным уровнем IL-1 при поступлении чаще предъявляли жалобы на кашель, слабость, снижение веса.

Практическая значимость:

Для снижения частоты диагностических ошибок фиброзирующих альвеолитов на догоспитальном этапе, а также для адекватной оценки эффективности терапии пациентам с ФА необходимо комплексное обследование, включающее спирометрию, бодиплетизмографию, оценку диффузионной способности легких, газовый состав крови, сатурацию, оценку выраженности одышки с применением шкалы одышки MRC. В случае низкой информативности результатов рентгенографии органов грудной клетки выполнять компьютерную томографию высокого разрешения.

Оценка основных субпопуляций лимфоцитов и интерлейкинов позволяет определить характер иммунологической реактивность в момент поведения исследования, но не является критерием, определяющим эффективность лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Стереотипность и схожесть симптомов ФА со многими более часто встречающимися болезнями легких, неполный учет или неверная трактовка данных анамнеза, недостаточный объем обследования на догоспитальном этапе приводили к частым (75,9%) диагностическим ошибкам.
2. Для оценки эффективности проводимой терапии обследование пациентов ФА должно быть комплексным и включать исследование основных клинико–лабораторных показателей с оценкой функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких), рентгенологическое обследование, но также и оценку толерантности физической нагрузки.
3. Длительное лечение низкими дозами системных глюкокортикостероидов (СГКС) как в монотерапии, так и в комбинации с циклофосфамидом или азатиоприном не влияет на относительное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ - лимфоцитов и уровень IL-8.
4. Исследованные параметры иммунологической реактивности не имеют прогностического значения, а характеризуют лишь состояние иммунной реактивности на момент исследования пациента.

Внедрение результатов исследования в практику:

Результаты проведенных исследований внедрены в практику терапевтических отделений ЦНИИТ РАМН и пульмонологического отделения 11 ГКБ г. Москвы.

Апробация работы:

Результаты проведенных исследований докладывались на

- 19-м конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2009);
- конференциях молодых ученых в ЦНИИТ РАМН 2008г., 2009г. (Москва);
- конференции молодых ученых ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБ России 2008г. (Москва).

Публикации:

По материалам проведенных исследований опубликовано 8 печатных работ в отечественных и зарубежных печатных изданиях, из них – 1 в журнале, реферируемом ВАК.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 193 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком, содержит 54 таблицы. Библиографический указатель включает 14 отечественных и 117 зарубежных источников.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 54 пациента с различными вариантами ФА, находящихся на лечении в отделении гранулематозных болезней легких ГУ ЦНИИТ РАМН с 2007 по 2009 гг. У 33 (61,1%) больных диагноз фиброзирующего альвеолита был установлен на основании совокупности больших и малых критериев ERS/ATS [ERS/ATS, 2000, 2002].

Среди больных с ФА было 19 (33%) мужчин и 35 (67%) женщины. Возраст их варьировал от 20 до 79 лет и составлял в среднем 57,6±13,2 года. При этом средний возраст мужчин составил 63,7 ± 9,9 года, а женщин – 54,3±13,7 года. Длительность заболевания на момент включения в исследование значительно варьировала от 4 месяцев до 14 лет, в среднем составляла 43,8±5,9 мес. У 28 (51,9%) пациентов, включенных в исследование, диагноз фиброзирующего альвеолита был установлен впервые.

Среди обследованных у 10 (18,5%) пациентов была диагностирована обычная интерстициальная пневмония (ОИП); в 50% (27 человек) случаев верифицирована неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП); криптогенная организующаяся пневмония (КОП) - у 5 (9,3%) пациентов; респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких (ИЗЛРБ) – у 1 (1,9%) пациента; у 7 (13,0%) пациентов диагностирована неспецифическая интерстициальная пневмония в стадии «сотового легкого». У 3 (5,6%) больных был верифицирован фиброзирующий альвеолит, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом и у 1 (1,9%) больного фиброзирующий альвеолит, ассоциированный с ревматоидным артритом.

Наблюдение за каждым пациентом продолжалось в течение 6 месяцев и включало 2 периода:

1. Стационарный период в течение 30 дней с момента назначения терапии;
2. Амбулаторный период составил 5 месяцев динамического наблюдения за больным.

За время исследования все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, цитостатические препараты принимали 24 пациента (циклофосфамид или азатиоприн). Длительная малопоточная кислородотерапия (скорость подачи кислорода 3-4 л/мин), в том числе и в домашних условиях, была назначена 16 (29,6%) больным. 16 (29,6%) пациентов с малопродуктивным кашлем принимали флуимуцил в средней терапевтической дозе 600 – 1200 мг/день в течение 10-14 дней с целью адекватного муколитического эффекта.

У пациентов учитывались демографические показатели (возраст, пол), целенаправленный сбор анамнеза позволил приблизиться к реальным срокам развития болезни, определить время, прошедшее с момента появления первых симптомов до верификации диагноза. Проводилось физикальное и общеклиническое обследование, общий и биохимические анализы крови, ЭКГ, пульс-оксиметрия, газовый анализ капиллярной крови. Проводилась оценка ФВД, включая спирометрию и общую бодиплетизмографию с определением диффузионной способности легких (Dlco), коэффициента диффузии, рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки. Толерантность физической нагрузки оценивали с помощью теста шестиминутной ходьбы. Перед началом теста и после его выполнения оценивались уровень десатурации (SpO_2), выраженность одышки определяли по шкале Borg. Данное обследование выполнялось при включении больных в исследование, через 1 и 6 месяцев динамического наблюдения.

Предметом специального исследования явилось изучение иммунологических показателей крови, включающее определение основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), уровня основных провоспалительных цитокинов (IL1, IL2, IL8, ФНО). Проводилась оценка способности к стимулированной выработке основных провоспалительных интерлейкинов – коэффициент стимуляции. Коэффициент стимуляции определялся как соотношение уровня стимулированного интерлейкина к уровню интерлейкина, вырабатываемого спонтанно. Оценка иммунной реактивности больных осуществлялась при включении больных в исследование.

В исследование включались как пациенты с впервые диагностированным ФА, так и больные, у которых заболевание было верифицировано ранее, и длительно проводилась терапия СГКС и цитостатиками.

На момент включения в исследование в соответствии с проводимой терапией все больные были разделены на 2 категории:

1 категория - пациенты, получающие терапию системными глюкокортикостероидами.

2 категория - пациенты, получающие комбинированную терапию системными глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Учитывая, отсутствие высокоэффективных методов лечения фиброзирующих альвеолитов, через 6 месяцев клинического наблюдения в зависимости от эффективности проводимой терапии было выделено 3 группы пациентов, независимо от объема проводимой терапии:

1 группа – с улучшением состояния в результате проводимой терапии;

2 группа – пациенты с ухудшением состояния (прогрессирующее неконтролируемое течение болезни);

3 группа – пациенты с отсутствием ответа на проводимую терапию (стабильное течение болезни).

При оценке иммунной реактивности были выделены пациенты с повышенным и нормальным уровнем основных провоспалительных интерлейкинов, определяемых в исследовании.

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с рекомендациями ERS/ATS [ERS/ATS, 2000]. Терапия расценивалась как эффективная, при сочетании двух или более признаков эффективности проводимой терапии, зарегистрированных через 6 месяцев лечения.

Количественная оценка одышки при повседневной активности проводилась по шкале одышки MRC (**M**edical **R**ecearch **C**ouncil Dyspnea Scale) [Mahler et al., 1985], а во время физической активности по шкале Borg [Borg, 1982].

Всем больным выполнялся тест 6-минутной ходьбы в соответствии со стандартными протоколами [Enright and Sherill, 1998]. Исследование ФВД проводилось путем анализа показателей спирометрии, анализа кривой «поток-объем», общей плетизмографии, диффузионной способности легких с использованием исследовательской установки для изучения функции дыхания фирмы Viasis, USA. Оценку полученных результатов проводил при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля, 1993 [Quanqer et al., 1993; Cotes et al.,1993].

Газовый анализ капиллярной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе Medica Easy Blood Gas, США. Забор крови осуществлялся из капилляров мочки уха.

Количественное определение уровня цитокинов, фактора некроза опухоли методом твердофазного иммуноферментного анализа осуществляли при помощи наборов реагентов для иммуноферментного определения уровня человеческого IL-1β, IL-2, IL-8, ФНО-α фирм «Вектор БЕСТ» (Новосибирская область, Россия) и ООО«Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Измерения уровня интелейкинов проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре Sunrise™ фирмы Tecan (Швейцария). Оценивался уровень спонтанно вырабатываемых IL-1β, IL-2, IL-8, ФНО-α, а также уровень интерлейкинов после стимуляции фитогемагглютинином. Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении полученных

данных с данными уровня спонтанной и ФГА индуцированной продукции цитокинов в сыворотке условно здоровых доноров, представленными в инструкции по применению реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов фирмы «Вектор БЕСТ» (Новосибирская область, Россия).

Иммунофенотипирование лимфоцитов, экспрессирующих CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, осуществляли с помощью моноклональных антител.

Компьютерная томография выполнялась в режиме высокого разрешения на спиральном компьютерном томографе Somatom Smile фирмы Siemens (Германия) толщина среза 5 мм. По данным компьютерной томографии оценивались наличие или отсутствие симптомов «матового стекла», «сотового легкого», наличие тракционных бронхоэктазов, уменьшение объема легких.

При статистической обработке результатов исследования определялась M – средняя арифметическая величина в группе, m – стандартная ошибка средней арифметической величины или Me – медиана при ненормальном распределении. Достоверность различий одноименных показателей как внутри одной группы, так и между несвязанными группами определялась при помощи непарного критерия Wilcoxon и критерию знаков. Анализ связи признаков проводился при помощи методов ранговой корреляции по Spearmen.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel для Microsoft, «STATISTICA for Windows, release 6.0. StatSoft, Inc., 1999», предусматривающих возможности параметрического и непараметрического методов анализа.

Результаты собственных исследований.

При анализе течения ФА у обследованных больных выявлены некоторые особенности.

До включения больных в исследование в 75,9% случаев допускались диагностические ошибки, которые были исправлены на стационарном этапе в ЦНИИТ РАМН. Средняя продолжительность времени от появления болезни до верификации диагноза составила в среднем 18,2±3,1 месяца. Основными ошибочными диагнозами на догоспитальном этапе были внебольничная пневмония (22,2%) и хронический бронхит (18,5%). Лишь у 13 (24,1%) обследованных нами пациентов на амбулаторном этапе участковые терапевты заподозрили диагноз ФА.

Обследованные нами больные при обращении к участковому терапевту в большинстве случаев (81,5%) предъявляли жалобы на прогрессирование одышки, 68,5% пациентов жаловались на малопродуктивный кашель.

У большинства больных (64,8%) болезнь развивалась постепенно, 19 (35,2%) пациентов отмечали острое начало заболевания с повышением температуры до фебрильных цифр и выраженной одышкой. Одышка имела

преимущественно инспираторный характер, хотя 7 (13%) пациентов отмечали смешанный характер одышки.

При включении в исследование пациенты были разделены на 2 категории больных в зависимости от объема проводимой терапии:

1 категория – больные, получающие монотерапию СГКС (30 пациентов);

2 категория – больные, получающие комбинированную терапию СГКС и цитостатиками (24 пациента).

Характеристика основных клинических показателей пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика обследованных больных с различными вариантами ФА

Показатель		1 категория, n=30	2 категория, n=24
Жалобы	Одышка	90%	100%
	Кашель	83,3%	66,7%
	Температура	-	8,3%
	Слабость	63,3%	87,5%
	Боли в суставах	10%	8,3%
	Снижение веса	3,3%	16,7%
Клинические проявления	Крепитация	100%	78,6%
	Остеоартропатия кистей	56,7%	54,2%
	Цианоз	26,7%	37,5%
	НК	56,7%	50%
Бодиплетизмография	ЖЕЛ, %	75,4±4,3	58,8±3,8
	ОЕЛ, %	81,8±3,7	67,6±3,8
	DL_{CO}, %	44,5±3,6	36,1±3,1
ФВД	ЖЕЛ, %	70,1±4,7	56,9±3,6
	$ОФВ_1$, %	76,0±4,7	61,4±4,0
Газы крови	pCO_2, мм рт ст	34,3±6,5	35,7±1,3
	pO_2, мм рт ст	61,7±11,5	63,3±2,2
Одышка	MRC	1,9±0,1	2,2±0,1
SpO_2		91,9±1,2	88,1±1,6
6-минутный тест ходьбы	Пройденная дистанция, метры	373,7±19,9	395,3±25,0
	Шкала Борга до теста 6-минутной ходьбы	1,4±0,3	1,5±0,3
	Шкала Борга после теста 6-минутной ходьбы	3,8±0,4	3,8±0,5
	SpO_2 до теста, %	95,1±0,5	95,4±0,6
	SpO_2 после теста, %	92,6±1,0	90,9±1,1

Клиническая картина у больных с ФА при поступлении в стационар характеризовалась, в первую очередь, преобладанием проявлений

дыхательной недостаточности, одышки при физической нагрузке, цианоза и акроцианоза, непродуктивного кашля. Характерным являлось выслушивание в легких трескучих хрипов, изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол».

При поступлении такой обязательный клинический признак фиброзирующих альвеолитов как прогрессирующая одышка наблюдался не у всех обследованных больных (94,4%).

В 75,9% случаев пациенты жаловались на малопродуктивный, преимущественно приступообразный кашель. У 40 больных (74,1%) отмечалась выраженная общая слабость, у 5 (9,3%) пациентов были боли в коленных и мелких суставах, такое же количество больных отмечали снижение веса. При поступлении в стационар 2 пациентов (8,3%) жаловались на лихорадку, которая была вызвана присоединением бактериальной инфекции. После курса антибактериальной терапии явления инфекции были ликвидированы: стойко нормализовалась температура, уменьшились кашель и одышка.

Такой патогномоничный симптом, как трескучие хрипы в нижних отделах легких наблюдался не у всех пациентов ФА (96,3%), остеоартропатия выявлена лишь у половины больных (55,6%), акроцианоз у 17 пациентов (31,5%).

У всех обследованных пациентов по данным спирометрии отмечалось нарушение бронхиальной проходимости по смешанному типу, наряду со снижением ЖЕЛ отмечалось также и снижение $ОФВ_1$. У пациентов, получающих комбинированную терапию СГКС и циклофосфамидом или азатиоприном, отмечались более выраженные нарушение функции внешнего дыхания. По данным спирометрии ЖЕЛ у этих пациентов в среднем составила 58,8±3,8%, Dlco - 36,1±3,1%. Выраженность одышки в повседневной жизни, оцениваемая по шкале MRC, у этих пациентов была на 0,3 балла больше по сравнению с пациентами 1 категории и составила 2,2±0,1. У 11 (20,4%) больных уровень ЖЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений и колебался от 81 до 101%.

Интересные данные были получены при оценке толерантности физической нагрузки. Несмотря на значительные нарушения функциональной способности легких, у пациентов, получающих комбинированную терапию СГКС и цитостатиками, толерантность физической нагрузки существенно не отличалась от больных, получавших монотерапию СГКС. При этом выраженность одышки и степень десатурации во время проведения теста 6 – минутной ходьбы в обеих группах не имела существенных различий.

У пациентов 2 категории по данным КТ чаще встречались изменения по типу «матового стекла» - у 70% больных и «сотового легкого» - 91,7%.

При оценке газового состава крови у всех больных отмечалась умеренная гипоксемия на фоне нормокапнии. У 1 категории больных уровень PaO_2 в среднем составил 61,7±11,5 мм рт ст, $PaCO_2$ - 34,3±6,5 мм

рт ст. При комбинированной терапии уровень PaO_2 - 63,3±2,2 мм рт ст, а $PaCO_2$ - 35,7±1,3 мм рт ст.

В нашей работе в результате проводимой терапии лишь в 68,5% случаев отмечалось значительное уменьшение одышки. Среди этих больных 21 (56,8%) пациент получал монотерапию СГКС, 16 больных (43,2%) получали комбинированную терапию СГКС и цитостатиками. В 74,1% случаев уменьшился кашель. При этом преобладающее число больных - 24 (60%) человека – получали монотерапию СГКС. Среди пациентов с улучшением клинических симптомов преобладали больные с НИП – 20 (37,0%) пациентов.

Улучшение аускультативной картины в результате терапии наблюдалось в 51,9% случаев. Из них 16 (57,1%) больных получали монотерапию СГКС, 12 (42,9%) пациентов – комбинированное лечение СГКС и цитостатиками. У 26 (48,1%) пациентов аускультативная картина осталась прежней, не смотря на проводимую терапию.

В нашей работе эффективность проводимой терапии оценивалась с учетом критериев ERS/ATS 2000г. В результате оценки эффективности проводимой терапии было выделено 3 группы пациентов:

1 группа – пациенты с улучшением состояния в результате проводимой терапии (15 пациентов);

2 группа – пациенты с ухудшением состояния в результате проводимой терапии (11 пациентов);

3 группа – пациенты с отсутствием ответа на проводимую терапию (27 пациентов).

У пациентов с улучшением состояния в результате проводимой терапии в течение всего периода наблюдения уровень ЖЕЛ существенно не изменился, а диффузионная способность легких увеличилась более чем на 10% от исходного уровня. Через 6 месяцев лечения у этих больных отмечалось увеличение уровня PaO_2 на 9 мм рт ст при неизмененном уровне $PaCO_2$. Выраженность одышки в повседневной жизни, оцениваемая по шкале MRC, снизилась на 0,7 балла, а также увеличился уровень SpO2 на 4,6%, что является значимым изменением. За период наблюдения, несмотря на улучшение показателей функции внешнего дыхания, толерантность физической нагрузки осталась неизменной.

При ухудшении состояния в результате терапии значимое снижение ЖЕЛ сопровождалось также ухудшением и DLco, хотя уровень ОЕЛ оставался стабильным. У данных пациентов газовый состав крови за весь период наблюдения не претерпел существенных изменений. При плохом ответе на терапию выраженность одышки и показатели SpO_2 в течение 6 месяцев оставались стабильными. У пациентов данной категории отмечалось улучшение толерантности к физической нагрузке с 367,9±49,3 м до 392,5±48,5 м. При этом выраженность одышки и показатели SpO_2, оцениваемые во время теста 6 – минутной ходьбы, оставались без изменений через 6 месяцев лечения.

Через 6 месяцев проводимой терапии у 17 (31,5%) больных отмечалась положительная рентгенологическая динамика.

У 53,7% пациентов фиброзирующими альвеолитами улучшение одного из клинико–функциональных показателей сопровождалось ухудшением или отсутствием динамики со стороны других функциональных параметров, используемых для оценки эффективности проводимой терапии. Это свидетельствует о том, что обследование больных ФА должно быть комплексным и включать в себя не только оценку демографических данных, исследование основных статистических легочных объемов, DLco, КТВР, но также и оценку толерантности физической нагрузки, выраженность одышки и уровеня десатурации.

В таблице 2 представленные полученные результаты иммунной реактивности больных ФА.

При оценке иммунологической реактивности у больных с хорошим ответом на проводимую терапию уровень спонтанно вырабатываемого IL-1 не отличался от здоровых и находился в пределах вариантов нормы. Способность к стимулированной выработке данного цитокина была низкой. Способность к спонтанной выработке IL-2 также находилась на верхней границе нормальных значений, однако после воздействия стимулирующего фактора, количество вырабатываемого интерлейкина повышалась в 2024,4 раза. Уровень спонтанно вырабатываемого ФНО у пациентов с улучшением состояния в результате терапии был повышен в 3,5 раза. Также была повышена способность к стимулированной выработке ФНО.

При исследовании основных субпопуляций лимфоцитов отмечалась тенденция к повышению абсолютного числа CD8+(Т-супрессоров) у больных с улучшением клинико–функциональных показателей на фоне проводимой терапии.

У больных с ухудшением состояния в результате проводимой терапии количество спонтанно вырабатываемого IL-1 находилось в пределах нормальных значений. Способность к спонтанной выработке IL-2 у данной группы пациентов была повышена в среднем в 2,3 раза. После воздействия стимулирующего фактора уровень вырабатываемого IL-2 повышался в сотни раз, но не превышал нормальные значения.

Уровень спонтанно вырабатываемого ФНО находился в пределах нормальных значений. Способность к выработке цитокина после воздействия стимулирующего фактора была высокой, коэффициент стимуляции ФНО был повышен в сотни раз.

У пациентов при отсутствии динамики клинико-функциональных показателей от проводимой терапии выявлена повышенная способность к спонтанной выработке IL-1, при этом после воздействия стимулирующего фактора уровень данного цитокина находился в пределах нормальных значений, т. е. способность к стимулированной выработке IL-1 (коэффициент стимуляции) была не высокой. При исследовании обращало на себя внимание повышение уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 в

1,6 раза. Способность к стимулированной выработке цитокина была невысокой и уровень IL-2, вырабатываемого после воздействия стимулирующего фактора находился в пределах нормальных значений.

Уровень спонтанно вырабатываемого ФНО у пациентов при стабильном течении болезни был повышен в 4,4 раза. Также была повышена способность к стимулированной выработке ФНО.

Таблица 2.

Характеристика иммунной реактивности больных ФА в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Показатели иммунной реактивности		«+» динамика	«-» динамика	Без динамики	Норма
IL-1	Спонтанно, пг\мл	106,3±58,6	38,4±23,4	207,3±61,0	0 – 107,0
	Стимулир., пг\мл	347,8±63,0	395,7±88,5	327,7±73,5	50,0 – 1200,0
	Коэф. стим.	0,4-180	3,4-60,5	4,9-14,8	-
IL-2	Спонтанно, пг\мл	10,4±2,6	23,0±8,0	16,3±2,8	0 – 10,0
	Стимулир., пг\мл	159,5±80,9	368,7±159,5	167,2±80,4	25,0 – 590,0
	Коэф. стим.	0,3-14333,3	0,4-325,8	0,7-250,0	-
IL-8	Спонтанно, пг\мл	746,5±157,9	579,3±215,6	4305,8±3614,2	24,0 – 4380,0
	Стимулир., пг\мл	22168,9±4006,8	31923,0±4071,4	17517,0±3522,3	550,0 – 82000,0
	Коэф. стим.	7,3-138,4	26,9-181,3	0,1-14,8	-
ФНО	Спонтанно, пг\мл	147,9±64,5	17,9±6,8	183,5±118,4	1,0 -42,0
	Стимулир., пг\мл	2017,7±547,3	1360,2±571,1	1504,7±464,7	391,0 – 2700,0
	Коэф. стим.	0,6-1968,7	13,9-503,3	0-4640,0	-
CD4+	Отн., (%)	41,9±2,1	44,0±3,2	39,9±1,5	36 - 55
	Абс. (10^9\л)	1,3±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	0,4 - 1,1
CD8+	Отн., (%)	25,1±0,9	22,7±0,2	27,7±1,6	17 - 37
	Абс. (10^9\л)	0,8±0,1	0,5±0,1	0,8±0,1	0,3 – 0,7
CD3+	Отн., (%)	65,5±2,0	58,4±4,1	61,3±2,4	58 - 76
	Абс. (10^9\л)	2,0±0,3	1,5±0,2	1,7±0,2	1,1 - 1,7
CD20+	Отн., (%)	15,3±1,2	14,6±1,9	17,6±4,4	8 - 19
	Абс. (10^9\л)	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,19–0,38
CD16+	Отн., (%)	19,2±1,5	13,7±1,4	15,3±1,3	6 - 26
CD4/CD8		1,7±0,1	2,0±0,2	1,5±0,1	1,5 – 2,5

У всех пациентов, независимо от эффективности проводимой терапии уровень спонтанно вырабатываемого IL-8 не выходил за рамки нормальных значений.

При оценке основных субпопуляций лимфоцитов относительное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ - лимфоцитов, не зависимо от эффективности проводимой терапии, находилось в пределах вариантов нормы.

Пациенты с нормальным уровнем IL-1 при поступлении чаще предъявляли жалобы на кашель, слабость, снижение веса. Жалобы на одышку с равной частотой отмечались у пациентов в обеих группах, не зависимо от уровня спонтанно вырабатываемого интерлейкина. При осмотре у этих пациентов в большем проценте случаев наблюдались остеоартропатия кистей и цианоз. При нормальном уровне IL-1 по данным КТВР в 2,3 раза чаще выявляли симптом «матового стекла», в 1,4 раза чаще регистрировали «сотовое легкое». Уменьшение объема легких со снижением экскурсии диафрагмы при рентгенологическом исследовании в 1,6 чаще регистрировались именно у этой группы пациентов.

При оценке функции внешнего дыхания у пациентов с нормальным значением спонтанно вырабатываемого IL-1 уровень ЖЕЛ был ниже на 14,9 – 15,7%, по сравнению с больными с повышенной способностью к выработке IL-1. Существенных различий диффузионной способности легких не было выявлено. У данных пациентов уровень pO_2 был меньше на 8,8 мм рт ст, а значения $PaCO_2$ выше на 4,5 мм рт ст в сравнении с больными с повышенным уровнем IL-1. Показатели SpO_2 также отличались у данных групп пациентов. При нормальном уровне спонтанно вырабатываемого IL-1 значения оксиметрии были ниже на 5,7%. Выраженность одышки в повседневной жизни на 0,4 балла больше у пациентов данной группы. Характеристика основных клинико-функциональных параметров пациентов с различным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-1 представлена в таблице 3.

При нормальном уровне IL-1 у пациентов была повышена спонтанная выработка IL-2. При повышенном уровне IL-1 у больных отмечалось увеличение уровня спонтанно вырабатываемого ФНО и IL-2. Независимо от уровня спонтанно вырабатываемого IL-1 отмечалось повышение спонтанно вырабатываемого IL-2.

При повышении спонтанно вырабатываемого IL-1 уровень спонтанной выработки ФНО был увеличен в 4,7 раза по сравнению с вариантами нормы. При воздействии стимулирующего фактора у пациентов с нормальным и повышенным уровнем IL-1 уровень ФНО был одинаков и не превышал нормальные значения. Однако, способность к стимулированной выработке (коэффициент стимуляции) ФНО при нормальном уровне IL-1 был в 27,1 раз больше, чем у больных с повышенным уровнем IL-1.

У всех пациентов независимо от уровня вырабатываемого IL-1 уровень провоспалительного IL-8 находился в пределах вариантов нормы. При этом сохранялась высокой и способность к стимулированной выработке данного интерлейкина.

Таблица 3.

Характеристика больных с различным уровнем IL-1

Показатель		**Нормальный уровень (n=24)**	**Повышенный уровень (n=11)**
Жалобы	Одышка	91,7%	90,9%
	Кашель	83,3%	63,6%
	Слабость	83,3%	63,6%
	Боли в суставах	-	-
	Снижение веса	20,8%	-
Клинические проявления	Крепитация	87,5%	90,9%
	Остеоартропатия кистей	66,7%	45,4%
	Цианоз	45,8%	18,2%
	НК	54,2%	63,6%
Бодиплетизмография	ЖЕЛ, %	66,6±4,5	82,3±6,0
	ОЕЛ, %	76,1±4,5	83,7±6,5
	DL_{CO}, %	40,7±4,6	46,3±4,6
ФВД	ЖЕЛ, %	60,1±4,7	75,2±5,6
	$ОФВ_1$, %	65,6±4,8	82,0±6,0
Газы крови	pCO_2, мм рт ст	35,8±1,4	31,3±2,3
	pO_2, мм рт ст	60,8±2,4	69,5±1,6
Одышка	MRC	2,2±0,1	1,8±0,1
SpO_2		87,6±2,0	93,3±2,0
6-минутный тест ходьбы	Пройденная дистанция, метры	389,9±29,1	384,2±36,2
	Шкала Борга до тестаб-минутной ходьбы	1,4±0,4	1,4±0,5
	Шкала Борга после теста 6-минутной ходьбы	3,8±0,6	3,7±0,6
	SpO_2 до теста, %	95,6±0,5	95,4±0,4
	SpO_2 после теста, %	90,1±1,3	94,3±1,2

В таблице 4 отражены изменения иммунологических параметров у пациентов с различным уровнем IL-1.

У пациентов с нормальным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-1 в 47,8% случаев отмечалось улучшение состояния в результате проводимой терапии. В 21,7% случаев, не смотря на проводимую терапию, зарегистрировано ухудшение клинико–функциональных параметров. И у 7 (30,4%) пациентов через 6 месяцев наблюдения значения клинико–функциональных показателей не претерпели значимых изменений.

При повышении уровня спонтанно вырабатываемого IL-1 у 7 (63,6%) человек на фоне проводимой терапии отмечалось стабильное течение болезни. У 2 (18,2%) пациентов отмечалось ухудшение и 2 (18,2%) больных – улучшение состояния в результате лечения.

Таблица 4.

Характеристика иммунологических показателей у больных с различным уровнем IL-1

Показатели иммунной реактивности		Нормальный уровень (n=24)	Повышенный уровень (n=11)	Норма
CD3	%	63,2±2,3	58,1±3,2	58 - 76
	$x10^9$	1,8±0,2	1,9±0,2	1,1 - 1,7
CD4	%	39,7±1,6	39,7±2,7	36 - 55
	$x10^9$	1,1±0,1	1,3±0,2	0,4 - 1,1
CD8	%	25,8±1,4	25,9±1,8	17 - 37
	$x10^9$	0,7±0,1	0,8±0,1	0,3 – 0,7
CD20	%	16,3±3,2	15,6±1,8	8 - 19
	$x10^9$	0,4±0,1	0,5±0,1	0,19 – 0,38
CD16	%	16,0±1,1	17,9±2,0	6 - 26
CD4/CD8		1,6±0,1	1,6±0,2	1,5 – 2,5
IL-1	Спонт. (пг/мл)	3,0-90,0	152,0 - 760,0	0 – 107,0
	Стим. (пг/мл)	7,0 – 640,0	12,5 – 715,0	50,0 – 1200,0
	Коэф.стим.	0,5 – 180,0	0,1 – 60,5	-
IL-2	Спонт. (пг/мл)	0,1-52,9	2,8 – 38,5	0 – 10,0
	Стим. (пг/мл)	1,8 – 860,0	8,8 – 880,0	25,0 – 590,0
	Коэф.стим.	0,3-14333,3	0,8-250,0	-
IL-8	Спонт. (пг/мл)	19,8 – 1750,0	74,4 – 1650,0	24,0 – 4380,0
	Стим. (пг/мл)	1150,0– 48828,0	1515,0-47639,0	550,0 – 82000,0
	Коэф.стим.	8,5-181,3	4,9-138,0	-
ФНО	Спонт. (пг/мл)	0 – 417,0	15,8 – 700,0	1,0 -42,0
	Стим. (пг/мл)	2,1 – 5906,0	43,9 – 3600,0	391,0 – 2700,0
	Коэф.стим.	0-4640,0	0,8-171,3	-

Характеристика основных клинико-функциональных параметров пациентов с различным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 представлена в таблице 5.

При поступлении в стационар, независимо от уровня вырабатываемого IL-2, пациенты в равной степени предъявляли жалобы на одышку и кашель. При повышении спонтанно вырабатываемого IL-2 больные в 1,6 раза чаще жаловались на выраженную общую слабость. Кроме того, лишь пациенты с повышенным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 отмечали необоснованное снижение веса с момента начала заболевания, что является неблагоприятным прогностическим признаком у больных фиброзирующим альвеолитом.

Независимо от уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 у пациентов с одинаковой частотой при осмотре встречалась остеоартропатия кистей, и выслушивались трескучие хрипы в нижних отделах легких. При повышении спонтанно вырабатываемого IL-2 у больных в 1,5 раза чаще отмечался акроцианоз и симптомы декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Таблица 5.

Характеристика больных с различным уровнем IL-2

Показатель		Нормальный уровень (n=12)	Повышенный уровень (n=21)
Жалобы	Одышка	100%	90,5%
	Кашель	75,0%	76,2%
	Слабость	58,3%	90,5%
	Боли в суставах	16,7%	4,8%
	Снижение веса	-	23,8%
Клинические проявления	Крепитация	91,7%	90,5%
	Остеоартропатия кистей	66,7%	57,1%
	Цианоз	25,0%	42,9%
	НК	41,7%	66,7%
Бодиплетизмография	ЖЕЛ, %	73,3±7,5	70,1±4,5
	ОЕЛ, %	79,5±5,6	76,7±5,0
	DL_{CO}, %	48,8±5,4	37,1±4,1
ФВД	ЖЕЛ, %	68,5±7,1	63,4±4,9
	$ОФВ_1$, %	74,8±7,3	68,3±5,0
Газы крови	pCO_2, мм рт ст	36,7±2,0	33,1±1,7
	pO_2, мм рт ст	65,6±3,0	62,0±2,5
Одышка	MRC	1,8±0,2	2,2±0,1
SpO_2		93,8±1,8	87,4±2,1
6-минутный тест ходьбы	Пройденная дистанция, метры	377,6±37,3	389,6±30,0
	Шкала Борга до теста 6-минутной ходьбы	1,7±0,5	1,3±0,4
	Шкала Борга после теста 6-минутной ходьбы	4,7±0,7	3,4±0,5
	SpO_2 до теста, %	96,0±0,5	95,4±0,6
	SpO_2 после теста, %	92,2±1,9	91,3±1,2

По результатам КТВР у пациентов с нормальным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 в 1,4 раза чаще выявляли симптом «матового стекла». При повышении уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 в 1,5 раза чаще выявляли «сотовое легкое», уменьшение объема легких с ограничением экскурсии диафрагмы встречались чаще в 1,7 раза, в 2,3 раза чаще отмечались тракционные бронхоэктазы. Независимо от уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 с одинаковой частотой встречались рентгенологические признаки легочной гипертензии. При оценке ФВД у больных с повышенной выработкой IL-2 диффузионная способность легких была меньше на 11,7% по сравнению с пациентами, у которых уровень интерлейкина был в норме. В этой же группе выраженность одышки по шкале MRC была больше на 0,4 балла, а уровень SpO_2 на 6,4% ниже.

Существенных различий в показателях газового состава крови, нарушениях бронхиальной проходимости, у пациентов, как с повышенным, так и с нормальным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 не выявлено. Однако при повышении уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 у больных была более выраженная гипоксемия. Но при этом толерантность физической нагрузки была больше. Выраженность одышки до начала теста 6-минутной ходьбы была меньше на 0,4 балла, а после теста на 1,4 балла. Выраженность десатурации при этом существенно не отличалась.

У пациентов с повышенным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 зарегистрирована тенденция к увеличению абсолютного числа CD3+; CD4+; CD8+; CD20+ - лимфоцитов. В то время как при нормальном уровне спонтанно вырабатываемого IL-2 отмечалась тенденция к увеличению лишь CD3+; CD20+ - лимфоцитов.

Способность, как к спонтанной, так и к стимулированной выработке IL-8, у пациентов с различным уровнем IL-2 находилась в пределах нормы.

Сохранялась высокой способность к стимулированной выработке IL-8 у больных, как с повышенным, так и с нормальным уровнем IL-2. У больных с повышенным значением IL-2 коэффициент стимуляции IL -8 был выше, чем у пациентов с нормальным уровнем IL-2.

У пациентов независимо от уровня IL-2 была повышена способность к спонтанной выработке ФНО, при нормальном уровне IL-2 - в 2,6 раза, а при повышенной спонтанной выработке интерлейкина - в 2,1 раза.

У пациентов с нормальным и повышенным уровнем IL-2 при воздействии стимулирующего фактора уровень ФНО не превышал нормальные значения. Однако, способность к стимулированной выработке (коэффициент стимуляции) ФНО при повышенном уровне IL-2 была в 33,6 раз больше, чем у больных с нормальным уровнем IL-2. В таблице 6 отражены изменения иммунологических параметров у пациентов с различным уровнем IL-2.

При оценке эффективности проводимой терапии у 7 (58,3%) пациентов с нормальным уровнем спонтанно вырабатываемого IL-2 через 6 месяцев проводимой терапии отмечалась улучшение состояния. Ухудшение состояния в результате лечения зарегистрировано у 2 (16,7%) пациентов и у 3 (25,0%) пациентов, несмотря на проводимой лечение, не было выявлено существенное изменение динамики клинико–функциональных показателей.

При повышенном уровне IL-2 у 11 (47,8%) пациентов при лечении отмечалось стабильное течение болезни. У 4 (19,0%) пациентов отмечалось ухудшение и 6 (28,6%) больных – улучшение состояния в результате лечения

При оценке уровня ФНО нормальные значения данного интерлейкина встречались у 19 (35,2%) пациентов, у 14 (25,9%) пациентов уровень ФНО был значительно повышен.

Таблица 6.

Характеристика иммунологических показателей у больных с различным уровнем IL-1

Показатели иммунной реактивности		Нормальный уровень (n=12)	Повышенный уровень (n=21)	Норма
CD3	%	61,4±3,3	62,8±2,2	58 - 76
	$x10^9$	1,8±0,3	1,9±0,2	1,1 - 1,7
CD4	%	39,9±1,8	41,0±1,9	36 - 55
	$x10^9$	1,1±0,2	1,3±0,1	0,4 - 1,1
CD8	%	24,1±1,3	26,4±1,6	17 - 37
	$x10^9$	0,7±0,1	0,8±0,1	0,3 – 0,7
CD20	%	14,4±1,3	18,0±3,7	8 - 19
	$x10^9$	0,4±0,1	0,5±0,1	0,19 – 0,38
CD16	%	17,3±1,6	16,3±1,4	6 - 26
CD4/CD8		1,3±0,1	1,7±0,1	1,5 – 2,5
IL-1	Спонт. (пг/мл)	3,0 – 640,0	3,0 – 760,0	0 – 107,0
	Стим. (пг/мл)	7,0 – 715,0	12,5 – 610,0	50,0 – 1200,0
	Коэф.стим.	1,0-180,0	0,1-60,5	-
IL-2	Спонт. (пг/мл)	0,1 – 9,8	11,7 – 52,9	0 – 10,0
	Стим. (пг/мл)	1,8 – 880,0	4,2 – 840,0	25,0 – 590,0
	Коэф.стим.	0,3-14333,3	0,3-22,0	-
IL-8	Спонт. (пг/мл)	117,8 – 650,0	19,8 – 1750,0	24,0 – 4380,0
	Стим. (пг/мл)	1150,0– 34000,0	1515,0– 48828,0	550,0 – 82000,0
	Коэф.стим.	8,5-138,0	4,9-181,3	-
ФНО	Спонт. (пг/мл)	2,6 – 501,0	0 – 700,0	1,0 -42,0
	Стим. (пг/мл)	44,9 – 3600,0	2,1 – 5906,0	391,0 – 2700,0
	Коэф.стим.	8,5-138,0	0-4640,0	-

При поступлении в стационар, независимо от уровня спонтанно вырабатываемого ФНО больные предъявляли жалобы на одышку, слабость. Больные, как при повышенном уровне, так и при нормальном значении ФНО с одинаковой частотой жаловались на боли в суставах и снижение веса. На фоне повышения спонтанно вырабатываемого ФНО пациенты в 1,4 раза чаще отмечали малопродуктивный приступообразный кашель, чаще жаловались на выраженную общую слабость.

При повышенном уровне спонтанно вырабатываемого ФНО у 100% больных выслушивались трескучие хрипы в нижних отделах легких, в то время как при нормальном значении ФНО, данный аускультативный феномен был зафиксирован лишь 84,2% пациентов. В 1,5 раза чаще у больных с повышенной способностью к спонтанной выработке ФНО при физикальном осмотре отмечался акроцианоз и симптомы ХСН. Остеоартропатия встречалась с одинаковой частотой, как при нормальном уровне, так и при повышенном уровне ФНО.

По данным КТВР симптом «матового стекла» и тракционные бронхоэктазы встречались с одинаковой частотой как при нормальном уровне ФНО так и при его повышенных значениях. «Сотовое легкое» и симптомы легочной гипертензии в 1,4 раза чаще регистрировалось у больных с нормальным уровнем ФНО.

При оценке функциональных показателей существенных отличий уровня ЖЕЛ, DLco, сатурации, газового состава крови, выраженности одышки у больных, как с повышенным, так и с нормальным уровнем ФНО не было выявлено. Толерантность физической нагрузки была выше в группе больных с нормальным уровнем ФНО, однако, выраженность одышки по шкале Борг до начала проведения теста на 0,8 балла была больше именно у этих пациентов. После проведения нагрузочного теста одышка по шкале Борг была выше на 1,4 балла у больных с повышенной способностью к спонтанной выработке ФНО. Степень десатурации во время 6-минутного теста ходьбы в обеих группах существенно не отличалась. Характеристика основных клинико-функциональных параметров пациентов с различным уровнем спонтанно вырабатываемого ФНО представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Характеристика больных с различным уровнем ФНО

Показатель		**Нормальный уровень (n=19)**	**Повышенный уровень (n=14)**
Жалобы	Одышка	94,7%	92,8%
	Кашель	57,9%	78,6%
	Слабость	73,7%	64,3%
	Боли в суставах	10,5%	7,1%
	Снижение веса	10,5%	7,1%
Клинические проявления	Крепитация	84,2%	100%
	Остеоартропатия кистей	63,2%	57,1%
	Цианоз	42,1%	64,3%
	НК	52,6%	64,3%
Бодиплетизмография	ЖЕЛ, %	69,8±5,7	74,5±5,8
	ОЕЛ, %	78,6±5,7	76,9±4,5
	DL_{CO}, %	40,8±5,2	42,9±4,1
ФВД	ЖЕЛ, %	64,2±5,8	67,0±5,5
	$ОФВ_1$, %	70,3±5,9	71,7±5,8
Газы крови	pCO_2, мм рт ст	35,7±1,7	32,8±2,0
	pO_2, мм рт ст	62,2±2,8	64,8±2,5
Одышка	MRC	2,2±0,1	2,0±0,1
SpO_2		89,4±2,3	90,1±2,2
6-минутный тест ходьбы	Пройденная дистанция, метры	405,0±30,0	357,7±35,6
	Шкала Борга до теста 6-минутной ходьбы	1,8±0,4	1,0±0,4
	Шкала Борга после теста 6-минутной ходьбы	3,3±0,5	4,7±0,7
	SpO_2 до теста, %	95,4±0,5	95,9±0,7
	SpO_2 после теста, %	91,5±1,4	92,4±1,8

При оценке иммунологических показателей относительное количество CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+ - лимфоцитов было в пределах вариантов нормы, как при повышенном, так и при нормальном уровне спонтанно вырабатываемого ФНО. Однако при нормальных значениях ФНО отмечалась тенденция к повышению абсолютного количества CD4+(Т-хелперы), CD8+(Т-супрессоры) и CD20+(В-лимфоцитов). При повышенном уровне спонтанно вырабатываемого ФНО выявлена тенденция к повышению абсолютного количества CD3+; CD4+ - лимфоцитов.

У пациентов с повышенным уровнем ФНО спонтанная выработка IL-1 была повышенной в 2,1 раза, а у пациентов с нормальным уровнем ФНО способность к спонтанной выработке IL-1 находилась в пределах нормы.

Уровень IL-1, при воздействии стимулирующего фактора находился в пределах нормы у всех пациентов, независимо от уровня ФНО.

Способность, как к спонтанной, так и к стимулированной выработке IL-2, у пациентов с различным уровнем ФНО находилась в пределах нормы. При этом сохранялась высокой способность к стимулированной выработке данного интерлейкина у всех больных.

У пациентов независимо от уровня ФНО способность к спонтанной и к стимулированной выработке IL-8 находилась в пределах нормальных значений. При этом сохранялась высокой и способность к стимулированной выработке данного интерлейкина у больных.

При оценке эффективности проводимой терапии у 6 (31,6%) пациентов с нормальным уровнем спонтанно вырабатываемого ФНО через 6 месяцев проводимой терапии отмечалась улучшение состояния. Ухудшение состояния в результате терапии зарегистрировано у 5 (26,3%) пациентов и у 8 (42,1%) пациентов, несмотря на проводимое лечение, не было выявлено существенной динамики клинико–функциональных показателей.

При повышенном уровне ФНО у 7 (50%) пациентов через 6 месяцев терапии отмечалось улучшение состояния. У 1 (7,1%) больного, не смотря на проводимое лечение, состояние ухудшилось и у 6 (42,9%) больных отмечалось стабильное течение болезни без существенных изменений основных клинико–функциональных параметров.

У 28 (51,9%) обследованных нами больных диагноз фиброзирующего альвеолита был установлен впервые. Продолжительность болезни у данных пациентов составила в среднем 23,4±5,6 месяцев.

При оценке иммунологической реактивности независимо от длительности заболевания относительное количество CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+ - лимфоцитов находилось в пределах вариантов нормальных значений. Однако у больных с впервые диагностированным ФА отмечалась тенденция к повышению абсолютного количества CD3+(Т-лимфоцитов); CD8+(Т-супресоров); CD20+(В-лимфоцитов).

У пациентов с впервые диагностированным ФА уровень спонтанно вырабатываемого IL-1 был повышен в 1,6 раза. Уровень спонтанно

вырабатываемого IL-1 у больных, длительно получающих лечение, находился в пределах нормы. Уровень IL-1, при воздействии стимулирующего фактора находился в пределах нормы у всех пациентов, независимо от длительности заболевания. Коэффициент стимуляции IL-1 у больных с впервые диагностированным ФА был в 3 раза больше, по сравнению с больными с ранее установленным диагнозом.

Способность, как к спонтанной, так и к стимулированной выработке IL-8, у пациентов с различной длительностью болезни находилась в пределах нормы.

Независимо от длительности заболевания у больных было выявлено увеличение спонтанной выработки IL-2. Существенной разницы уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 у пациентов как с впервые диагностированным ФА, так и длительно получавших лечение не выявлено. Коэффициент стимуляции у больных с впервые диагностированным ФА был выше в 44 раза, по сравнению с пациентами длительно получающих лечение.

У пациентов независимо от длительности заболевания способность к спонтанной выработке ФНО была повышена. В таблице 8 отражены изменения иммунологических параметров у пациентов с различной давностью заболевания.

У пациентов с впервые диагностированным ФА при лечении у 12 (42,9%) человек отмечалось стабильное течение болезни. У 5 (17,9%) пациентов отмечалось ухудшение состояния и у 11 (39,3%) больных – улучшение состояния.

У пациентов, длительно получающих лечение, у 18 (69,2%) человек отмечалось стабильное течение болезни, у 6 (23,1%) больных состояния, несмотря на лечение, ухудшилось и у 2 (7,7%) больных отмечалось улучшение клинико-функциональных показателей.

Таблица 8.

Характеристика иммунологических показателей у пациентов с ФА.

Показатели иммунной реактивности		Впервые выявленные (n=28)	Ранее диагностированные (n=26)	Норма
CD3	%	63,7±1,8	60,2±2,7	58 - 76
	$x10^9$	1,9±0,2	1,5±0,2	1,1 - 1,7
CD4	%	42,0±1,5	40,6±1,7	36 - 55
	$x10^9$	1,2±0,1	1,1±0,1	0,4 - 1,1
CD8	%	27,2±1,2	23,9±1,2	17 - 37
	$x10^9$	0,8±0,1	0,6±0,1	0,3 – 0,7
CD20	%	14,9±1,0	17,4±4,4	8 - 19
	$x10^9$	0,5±0,1	0,3±0,1	0,19 – 0,38
CD16	%	16,0±1,2	16,4±1,3	6 - 26
CD4/CD8		1,6±0,1	1,8±0,1	1,5 – 2,5
IL-1	Спонт. (пг/мл)	3,5 – 760,0	62,1±21,6	0 – 107,0
	Стим. (пг/мл)	12,5 – 700,0	344,7±65,6	50,0 – 1200,0
	Коэф. стим.	0,1-180	0,5-60,5	-
IL-8	Спонт. (пг/мл)	19,8 – 1750,0	88,5 – 1550,0	24,0 – 4380,0
	Стим. (пг/мл)	1515,0-47639,0	1150,0-48828,0	550,0 – 82000,0
	Коэф. стим.	4,9-138,4	8,5-181,3	-
IL-2	Спонт. (пг/мл)	0,1 – 52,9	2,2 – 38,5	0 – 10,0
	Стим. (пг/мл)	4,2 – 860,0	1,8 – 880,0	25,0 – 590,0
	Коэф. стим.	0,3-14333,3	0,3-325,8	-
ФНО	Спонт. (пг/мл)	0,1 – 700,0	0 – 450,0	1,0 – 42,0
	Стим. (пг/мл)	2,1 - 3600	44,9 – 5906,0	391,0 – 2700,0
	Коэф. стим.	4,9-138,4	0,0-1968,7	-

Выводы

1. Установлены закономерности связей иммунной реактивности с основными клинико-функциональными параметрами больных фиброзирующим альвеолитом. Выявлена умеренная достоверная прямая корреляционная зависимость уровня IL-1 с ЖЕЛ ($r=0,36$, $p<0,05$) и $ОФВ_1$ ($r=0,36$, $p<0,05$) и умеренная обратная корреляционная связь данного интерлейкина и уровня $PaCO_2$ ($r=-0,5$, $p<0,005$), а также выявлена умеренная обратная корреляционная зависимость уровня ФНО с $PaCO_2$ ($r=-0,37$, $p<0,05$).
2. При нормальном уровне IL-1 по данным компьютерной томографии легких в 2,3 раза чаще выявляли симптом «матового стекла», в 1,4 раза чаще регистрировали «сотовое легкое». Пациенты с нормальным уровнем IL-1 при поступлении чаще предъявляли жалобы на кашель, слабость, снижение веса.
3. У больных с хорошим ответом на проводимую терапию уровень спонтанно вырабатываемого IL-1, IL-2 был нормальным. Стимулированная

выработка IL-1 была низкой, а уровень IL-2 повышался в 2024,4 раза. Уровень спонтанно вырабатываемого ФНО был повышен в 3,5 раза, также была повышена способность к стимулированной выработке ФНО.

4. При ухудшении клинико-функциональных показателей содержание спонтанно вырабатываемого IL-1 и ФНО было нормальным. Диапазон колебания коэффициента стимуляции IL-1 находился в пределах 3,4 – 60,5 единиц. Коэффициент стимуляции ФНО находился в диапазоне от 13,9 до 503,3 ед. Способность к спонтанной выработке IL-2 у пациентов была повышена в среднем в 2,3 раза (0,4 – 325,8 ед.).

5. При оценке основных субпопуляций лимфоцитов относительное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ - лимфоцитов, и уровень IL8 независимо от эффективности проводимой терапии, находились в диапазонах нормальных колебаний. При этом сохранялась высокая способность к стимулированной выработке IL-8. Содержание IL-1, IL-2, IL-8, ФНО, а также основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) у больных фиброзирующими альвеолитами не могут прогнозировать эффективность терапии этих заболеваний.

6. У пациентов при отсутствии динамики клинико-функциональных показателей от проводимой терапии при оценке иммунологического статуса выявлена повышенная способность к спонтанной выработке IL-1, способность к стимулированной выработке IL-1 (коэффициент стимуляции) была не высокой. Повышение уровня спонтанно вырабатываемого IL-2 в 1,6 раза. Способность к стимулированной выработке IL-2 отсутствовала.

7. На амбулаторном этапе у больных фиброзирующими альвеолитами в 75,9% случаев допускались диагностические ошибки. Основные ошибочные диагнозы на догоспитальном этапе - внебольничная пневмония (22,2%) и бронхит (18,5%). Средняя продолжительность времени от первых симптомов болезни до верификации диагноза составила 18,2±3,1 месяца.

8. В условиях пульмонологического отделения у больных ФА происходила редукция основных респираторных симптомов: одышки у 68,5% человек, кашля в 74,1% случаях. У 53,7% пациентов фиброзирующими альвеолитами улучшение одного из клинико–функциональных показателей сопровождалось ухудшением или отсутствием динамики со стороны других функциональных параметров, используемых для оценки эффективности проводимой терапии. Среди пациентов с улучшением клинических симптомов преобладали больные с НИП –37,0% пациентов. Толерантность физической нагрузки у больных фиброзирующими альвеолитами не зависела от выраженности изменений функции внешнего дыхания.

Практические рекомендации.

1. Для снижения частоты диагностических ошибок фиброзирующих альвеолитов на догоспитальном этапе пациентам, предъявляющим жалобы на одышку, непродуктивный кашель необходимо полноценно исследовать функцию внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионную способность легких), газовый состав крови, сатурацию,

провести оценку выраженности одышки с применением шкалы одышки MRC. В случае низкой информативности результатов рентгенографии органов грудной клетки провести компьютерную томографию высокого разрешения.

2. Оценка эффективности терапии не может адекватно проводиться по одному из клинических, лабораторных или функциональных параметров и должна быть комплексной.

3. Исследование основных субпопуляций лимфоцитов и интерлейкинов у больных ФА может характеризовать только характер иммунной реактивности в момент исследования, но не имеет прогностического значения в оценке эффективности проводимой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зайцева А.С. Клинико-функциональные параллели у больных с ИФА. // Сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Москва, 2008. – С. 38-39.
2. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Анализ естественного течения фиброзирующих альвеолитов: от участкового терапевта до специализированного пульмонологического отделения. // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - №8. – С.9-16.
3. Зайцева А.С., Степанян И.Э. Особенности течения ИФА до и после установления диагноза. // Сборник тезисов V Международного конгресса пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2009. – С. 61-62.
4. Степанян И.Э., Романов В.В., Зайцева А.С., Шмелева Н.М., Шмелев Е.И. Лимфоцитоплазмаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов кортикостероидами при диффузных интерстициальных заболеваниях легких (ДИЗЛ). // Сборник тезисов III Всероссийской научно – практической конференции Высокие медицинские технологии. – Москва. – 2009. - С.140.
5. Shmelev E.I., Zaytseva A.S., Sivokozov I.V. Combination of six-minute walk test (6MWT) and exhaled carbon monoxide (eCO) measurement in patients with exogenous allergic alveolitis (EAE) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) – test of a new approach. // Eur Respir J. – 2007. – abstract [3441].
6. Stepanyan I., Ergeshov A., Zaytseva A., Shmelev E. Diagnostic mistakes in patietnts with idiopathic interstitial pneumonias (IIP). // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34 (suppl. 53): abstract [761].
7. Shmelev E., Sivokozov I., Zaytseva A. Exhaled carbon monoxide measurement in patients with interstitial lung diseases (ILD). // Eur Respir J. – 2008. – abstract [3456].
8. Shmelev E.I., Zaytseva A.S., Sivokozov I.V. Combination of six-minute walk test (6MWT) and exhaled carbon monoxide (eCO) measurement in patients with sarcoidosis – test of a new approach. // Eur Respir J. – 2007. – abstract [805].