

На правах рукописи

ЩЕПИХИН ЕВГЕНИЙ ИГОРЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ
ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ**

3.1.29 Пульмонология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Шмелёв Евгений Иванович**

Официальные оппоненты:

Зыков Кирилл Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», заместитель директора по научной и инновационной работе

Терпигорев Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова», заведующий кафедрой терапии Института усовершенствования врачей

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 22 » октября 2024 года в 14:45 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2) и на сайте: <http://critub.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного Юхименко Наталья Валентиновна совета, доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Общим термином интерстициальные заболевания легких охватывается гетерогенная группа патологических состояний, проявляющихся развитием различной степени воспаления и фиброза легочного интерстиция, различных в этиопатогенетическом, клиническом и прогностическом смысле [Wijsenbeek M., Cottin V., 2020]. Согласно международному опросу 486 врачей, специализирующихся на лечении интерстициальных заболеваний легких, у 18-32% пациентов с ИЗЛ, в условиях адекватного лечения и без такового, развивается прогрессирующий легочный фиброз [Wijsenbeek M., 2019]. Раннее начало антифибротической терапии способно улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, в свою очередь поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия [Hoyer N.,2022; Sugino K.,2021]. Этим и объясняется острая необходимость поиска биологических маркеров прогрессирующего фиброза легких, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики.

Степень разработанности темы. Согласно современному состоянию проблемы, в основе дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких на сегодняшний день находятся правильно собранные и верно интерпретированные клиничко-anamнестические данные и сведения полученные с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, дополненные результатами функциональных и лабораторных исследований, причем роль и место инвазивных способов морфологической диагностики имеет хоть и бесспорно важное, но весьма ограниченное место. Надежных инструментов для ранней диагностики и достоверного прогнозирования развития прогрессирующего фиброза легких в

момент первичной диагностики ИЗЛ в арсенале практического здравоохранения нет. Также не изучены вопросы периферической микроциркуляции. Изучение диагностической и прогностической ценности онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в парадигме поиска предикторов прогрессирования фиброзообразования в легких получило свое отражение лишь в немногочисленных международных публикациях, однако полученные результаты представляются далекими от внедрения в клиническую практику, а известных нам отечественных исследований, посвященных этому вопросу не существует. Таким образом, несмотря на галолирующий рост числа публикаций по проблеме легочного фиброза, остается много неизученных вопросов.

Цель исследования: совершенствование неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональные, лабораторные и рентгенологические характеристики пациентов с ПФ-ИЗЛ и неПФ-ИЗЛ.
2. Выявить особенности капилляроскопических изменений у пациентов с ИЗЛ, в зависимости от прогрессирования
3. Определить возможную роль высокомолекулярных гликопротеинов СА 19.9 и СА 125 в сыворотке крови, как биомаркеров прогрессирующего фиброза легких
4. Выявить взаимосвязь между сывороточными маркерами и показателями капилляроскопии с параметрами легочной функции и торакальной визуализации
5. Определить чувствительность, специфичность и пороговые значения СА 19-9 и СА 125, а также интегрального показателя капилляроскопических изменений в диагностике прогрессирующего легочного фиброза.
6. Изучить роль сывороточной концентрации маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (пропептид коллагена 3 типа, матриксные

металлопротеиназы 7 и 9) в диагностике прогрессирующего фиброза легких у пациентов с ИЗЛ.

Научная новизна. Впервые исследованы и доказаны возможности капилляроскопии ногтевого ложа в диагностике прогрессирующего фиброза легких. Впервые в России проведено исследование и показана потенциальная диагностическая и прогностическая роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при интерстициальных заболеваниях легких. Получены неизвестные ранее данные о взаимосвязи капилляроскопических изменений, а также уровня онкомаркеров с функциональными изменениями и выраженностью интерстициальных изменений по данным ВРКТ органов грудной клетки и УЗИ легких.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют расширить существующие знания о роли периферической микроциркуляции при прогрессирующем легочном фиброзе, а установленные факты о роли капилляроскопии и измерения сывороточного уровня онкомаркеров позволяют улучшить диагностику прогрессирующего легочного фиброза, а также получить потенциальные прогностические инструменты.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование является поперечным обсервационным. Предметом исследования было изучение диагностической и прогностической роли потенциальных биомаркеров-предикторов прогрессирующего фиброза с целью совершенствования неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброзообразования при ИЗЛ. Объектом исследования являлись пациенты с ИЗЛ, находившиеся на обследовании и лечении в клинических подразделениях ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование проводилось в два этапа: первый этап основной, второй этап – исследование, направленное на изучение концентрации маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в исследуемых

группах пациентов. На основании наличия или отсутствия признаков прогрессирующего фиброза легких в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, пациенты были разделены на две группы: 1) пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ и 2) пациенты с ПФ-ИЗЛ. На первом этапе исследования всем пациентам, помимо стандартного обследования, принятого в пульмонологической практике, выполняли УЗИ легких, капилляроскопию ногтевого ложа и хемилюминесцентный анализ для определения концентрации в сыворотке крови СА 19-9 и СА 125. На втором этапе из каждой группы было отобрано по 16 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, а также сформирована группа контроля из 8 здоровых добровольцев. В сыворотке крови включенных во второй этап исследования пациентов определялась концентрация пропептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ 7 и 9 типа методом иммуноферментного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом отмечается большая выраженность одышки по шкале mMRC, чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации, и имеется достоверно большее нарушение параметров легочной функции и выраженность изменений по данным ВРКТ и УЗИ легких, чем у пациентов с неПФ-ИЗЛ.
2. При прогрессирующем легочном фиброзе с помощью капилляроскопии ногтевого ложа отмечается большая выраженность изменений в дистальном ряду капилляров, а степень данных изменений, оцененная с помощью разработанной нами шкалы, коррелирует с выраженностью функциональных изменений и параметрами торакальной визуализации.
3. В крови пациентов с ПФ-ИЗЛ определяется большая концентрация онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, а степень повышения данных высокомолекулярных гликопротеинов коррелирует с некоторыми

функциональными показателями и выраженностью фиброзных изменений в легких по данным ВРКТ ОГК.

4. У пациентов с ИЗЛ отмечается бóльшая сывороточная концентрация ММП-7 и PIIIP, в сравнении со «здоровыми добровольцами». Убедительных данных о потенциальной роли ММП-7 и PIIIP как маркеров-предикторов прогрессирующего фиброза легких не получено.

Степень достоверности и апробация результатов. Должная степень достоверности полученных результатов основана на использовании достаточной по мощности выборки пациентов с ИЗЛ, обследованных по единой схеме, а также применении современных методов статистического анализа. Результаты диссертации представлены на 10 Российских и международных форумах, а именно на Ежегодной Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», посвященную Всемирному дню борьбы с туберкулезом, 100-летию образования ЦНИИТ и предстоящему 300-летию со дня образования Российской академии наук (Москва, 2021 г.); Международном конгрессе Европейского респираторного общества ERS International Congress 2021 (Барселона, 2021 г.); на X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022 г.); XXII Ежегодной Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2022 г.); на XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022); на Научно-практической конференция "Актуальные вопросы пульмонологии: просто о сложном" (Москва, 2022); на XXIII Конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с

туберкулезом «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы» (Москва, 2023), XXIII Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы» (Москва, 2023); XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы», посвященная памяти академика РАН М.И. Перельмана (Москва, 2023)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Представленное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.29 Пульмонология, а также следующим направлениям исследований: пункт 3 (этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований); пункт 4 (диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных).

Связь темы диссертации с планом научных работ. Диссертационное исследование включено в план научно-исследовательских работ ФГБНУ «ЦНИИТ», тема НИР «Особенности течения различных заболеваний бронхолегочной системы в современных условиях» РК 122041100233-3.

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность дифференциально-диагностического отделения ГБУЗ МО «МОКПТД», а материалы исследования используются в учебном процессе (практические занятия и лекционный курс) для ординаторов ГБУЗ МО «МОКПТД». Материалы диссертационного исследования вошли в годовой отчет по теме НИР «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях» РК 122041100233-3.

Личный вклад автора. Автор диссертации принял непосредственное участие во всех этапах настоящего научного исследования. Осуществлял разработку идеи, дизайна и протокола исследования, создание и ведение базы данных. Лично осуществлял отбор пациентов в исследование и их дальнейшую курацию. Самостоятельно осуществлял физикальное обследование пациентов, выполнял капилляроскопию ногтевого ложа и УЗИ легких, производил анализ результатов лабораторных и функциональных исследований, выполнял анализ данных ВРКТ. Также автор самостоятельно выбирал статистические инструменты и проводил математический анализ полученных данных. Текст диссертационного исследования и автореферат написаны автором лично.

Публикации. По тематике диссертационного исследования опубликовано всего 7 статей, из них 5 статей в журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи в журналах из международной базы данных SCOPUS. Получен 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 113 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 126 источников, из которых 10 отечественных и 116 иностранных. Диссертация

иллюстрирована 18 таблицами , 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено поперечное исследование, объектом которого являлись 77 пациентов с интерстициальными изменениями в легких по данным ВРКТ органов грудной клетки (ОГК), отвечающие критериям включения/невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов старше 18 лет
2. Наличие интерстициальных изменений в легких на ВРКТ
3. Длительность периода с момента выявления интерстициальных изменений в легких на ВРКТ до момента включения в исследование не менее 6 месяцев
4. Наличие подписанного информированного согласия

Критерии неключения в исследование:

1. Хронические заболевания в стадии декомпенсации
2. Острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе
3. Диагностированные ранее тромботические микроангиопатии
4. Пациенты с диспропорциональной легочной гипертензией и пациенты с легочной гипертензией, получающие ЛАГ-специфическую терапию.
5. Пациенты с установленным диагнозом злокачественного новообразования любой локализации

На основании наличия/отсутствия критериев прогрессирующего фиброза (ПФ) легких в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, пациенты были разделены на две группы: пациенты с

непрогрессирующими ИЗЛ (неПФ-ИЗЛ) – 28 человек и пациенты с прогрессирующим фиброзом легких (ПФ-ИЗЛ) – 49 человек. В качестве критериев прогрессирующего фиброза легких оценивались:

- 1) Нарастание респираторных симптомов
- 2) Функциональные критерии прогрессирования (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\geq 5\%$ и/или абсолютное снижение диффузионной способности легких (Dlco) $\geq 10\%$ от исходного)
- 3) Нарастание рентгенологических признаков фиброза (нарастание тракционных бронхоэктазий, симптома «сотовое легкое», объемное уменьшение долей легкого, нарастание ретикулярных изменений в зонах тракционных бронхоэктазий).

При наличии двух критериев ПФ пациенты были распределены в группу ПФ-ИЗЛ, при отсутствии критериев ПФ (или наличии только одного критерия) – в группу неПФ-ИЗЛ. Исследование было проведено в два этапа: первый – основной этап и второй этап – исследование по определению маркеров метаболизма внеклеточного матрикса. Таблица-схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. – Схема дизайна исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, выполнялся сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось оценке наличия и выраженности респираторных симптомов (кашель, одышка), признаков синдрома Рейно. При физикальном обследовании органов дыхания особое внимание уделялось аускультации для выявления феномена мягкой крепитации, выслушиваемой в конечную фазу вдоха. В качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа. В рамках второго этапа исследования 32 пациентам (16 пациентам с неПФ–ИЗЛ и 16 пациентам с ПФ-ИЗЛ), а также 8 испытуемым из группы контроля выполнялось определение прямых продуктов метаболизма коллагена – пропептида 3 типа, а также матриксных металлопротеиназ 7 и 9 иммуноферментным методом. Всем пациентам выполнялась форсированная спирометрия, исследование диффузионной способности легких (DLco) методом однократного вдоха и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких использовался метод, предложенный [J.H.Warrick et al., 1991]. Также для выявления выраженности интерстициальных изменений в легких выполнялось УЗИ легких с использованием портативного конвексного датчика. Для полуколичественной оценки выраженности УЗ-изменений использовался модифицированный метод предложенный [Buda et al, 2015]. Для оценки внутрисердечной гемодинамики выполнялась трансторакальная эхокардиография с помощью аппарата Vivid 7 Expert (General Electric Co. Medical Systems, США). С целью неинвазивной оценки микроциркуляторного русла пациентам выполнялась видеокапилляроскопия ногтевого ложа. Для интегральной оценки изменений в дистальном ряду капилляров ногтевого ложа использовалась разработанная нами шкала капилляроскопических изменений (Таблица 1).

Таблица 1. – Шкала капилляроскопических изменений

Параметр	Результат	Баллы
Плотность капилляров в дистальном ряду	Более 7 капиллярных петель на 1 мм	0
	7-5 капилляров на 1 мм	1
	Менее 5 капилляров на 1 мм	2
Форма капиллярной петли	U-образные или форма шпильки, не более 25% капилляров аномальной формы (в т.ч. спиралевидных)	0
	25-50% капилляров имеют аномальную форму	1
	Более 50% аномальных капилляров и/или наличие кустовидных капилляров	2
Микрогеморрагии и перикапиллярно м пространстве	Отсутствуют	0
	Единичные	1
	Множественные	2
Увеличенные капилляры (диаметр петли более 20 мкм)	Отсутствуют	0
	Единичные	1
	Множественные и/или гигантские (диаметр петли более 50 мкм)	2
Стазы	Нет	0
	Единичные	1
	Крупные, множественные	2
Ширина перикапиллярной зоны	До 100 мкм	0
	Более 100 мкм	1
	Выраженный перикапиллярный отек, затрудняющий визуализацию	2
Общая сумма баллов =		

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели, описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Направление и

теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 77 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), 46 женщин и 31 мужчина – 59,7 % и 40,3% соответственно. У всех пациентов диагноз ИЗЛ был установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных путем мультидисциплинарного обсуждения. На момент включения в исследование, медиана длительности заболевания составила 96 недель. Основные характеристики пациентов обеих исследуемых групп представлены в таблице 2 .

Таблица 2. – Характеристика пациентов обеих групп

	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Возраст (годы), Me [Q1-Q3]	59 [48-64]	62 [48-68]	0,280
Длительность заболевания (недели), Me [Q1-Q3]	80 [32-176]	138 [54-396]	0,098
Пол (мужской), n (%)	19 (38,8)	12 (42,9)	0,725
Пол (женский), n (%)	30 (61,2)	16 (57,1)	

Нозологическая структура обеих групп различалась. Подробная характеристика нозологической структуры представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Структура нозологий

Диагноз	ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЗЛ		p
	Непрогрессирующие	Прогрессирующие	
ИЛФ	0 (0,0)	4 (14,3)	< 0,001
хр.ГП	4 (8,2)	15 (53,6)	
Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП)	5 (10,2)	3 (10,7)	
Саркоидоз	22 (44,9)	6 (21,4)	
Постковид ИЗЛ	15 (30,6)	0 (0,0)	
КОП	1 (2,0)	0 (0,0)	
РБ-ИЗЛ	1 (2,0)	0 (0,0)	
ХЭП	1 (2,0)	0 (0,0)	

В группе прогрессирующего фиброза легких выраженность одышки, оцененной по шкале mMRC, была наибольшей – медиана баллов Me [Q1-Q3] в группе ПФ-ИЗЛ составила 3 [2-3], против 2 [1-2] в группе непрогрессирующих ИЗЛ. Различия были статистически значимыми ($p=0,01$). У подавляющего большинства пациентов в обеих группах на момент включения в исследования имелись жалобы на кашель: у 40 (81,6%) в группе непрогрессирующих ИЗЛ и у 25 (89,3%) в группе ПФ-ИЗЛ. Статистически значимые межгрупповые различия в частоте встречаемости жалоб на кашель отсутствовали ($p=0,519$). В нашем исследовании при аускультации конечно-инспираторная крепитация выслушивалась у 40 (51,9%) пациентов. Причем в группе ПФ-ИЗЛ крепитация выслушивалась чаще, чем у пациентов в группе непрогрессирующих ИЗЛ- у 19 (67,9%) против 21 (42,9%) соответственно. Данные различия были статистически значимыми ($p=0,035$).

При исследовании параметров легочной функции нами установлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ, в сравнении с группой пациентов без прогрессирования фиброза, выявлено достоверно меньшее значение показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (DL_{CO}),

$p < 0,001$ (таблица 4). Статистически значимых межгрупповых различий в значении показателя соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера) выявлено не было.

Таблица 4. – Параметры легочной функции у пациентов с ИЗЛ

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	Р
$ОФВ_1(л), Me [Q1-Q3]$	2,4 [2-2,9]	1,6[1,3-2,3]	<0,001
$ОФВ_1(%), M \pm SD (95\%ДИ)$	$91 \pm 20 (85-97)$	$66 \pm 22 (57-75)$	<0,001
$ФЖЕЛ(л), Me [Q1-Q3]$	3 [2,4-3,9]	2,3 [1,8-2,8]	<0,001
$ФЖЕЛ(%), M \pm SD (95\%ДИ)$	$94 \pm 24 (87-101)$	$71 \pm 16 (64-78)$	<0,001
Индекс Генслера(%), $Me [Q1-Q3]$	80 [75-85]	81 [72-87]	0,934
$DLco(%), Me [Q1-Q3]$	60 [43-74]	28 [23-38]	<0,001

При оценке интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК анализировалась частота встречаемости следующих рентгенологических симптомов у пациентов каждой из исследуемых групп: ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазий и наличие субплеврально расположенных многослойных кистозных структур- симптом «сотогового легкого» (таблица 5). При анализе межгрупповых различий нами установлено, что среди пациентов с ПФ-ИЗЛ на КТ ОГК значимо чаще визуализируются тракционные бронхоэктазии и симптом «сотогового легкого», $p < 0,001$.

Таблица 5. – Распространенность фиброзных изменений на КТ ОГК

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	Р
Ретикулярные изменения, n пациентов (%)	45 (91,8%)	28 (100%)	0,29
Тракционные бронхоэктазии, n пациентов (%)	16 (32,6%)	25 (89%)	<0,001
«Сотовое легкое», n пациентов (%)	6 (12,2%)	15 (55,5%)	<0,001

Для объективизации характеристики выраженности интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК использовался метод полуколичественной оценки компьютерно-томографических изменений по методу J.H. Warrick et al., 1991. В нашем исследовании, в группе непрогрессирующих ИЗЛ средняя балльная оценка по шкале Warrick составила 12 ± 3 (95%ДИ=11-13), а в группе прогрессирующего легочного фиброза - 16 ± 5 (95%ДИ=14-19). Согласно полученным данным, пациенты с ПФ-ИЗЛ имели большую выраженность интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК, а межгрупповые различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Капилляроскопическая картина у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Настоящее исследование включало изучение количественных и качественных характеристик морфофункциональных особенностей капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии. К изучаемым характеристикам относились форма капиллярных петель (доля спиралевидных капилляров), плотность капилляров (количество капилляров на 1 мм), количество увеличенных (с диаметром петель более 20 мкм), гигантских (с диаметром петель более 50 мкм), кустовидных капилляров и аваскулярных зон на 1 мм, а также наличие или отсутствие микрогеморрагий в перикапиллярном пространстве и эритроцитарных стазов в просвете капилляров. По данным капилляроскопии отмечалась тенденция к меньшей плотности капилляров ногтевого валика в группе ПФ-ИЗЛ, по сравнению с группой непрогрессирующих ИЗЛ: 7 ± 1 (95%ДИ=7-7) против 8 ± 1 (95%ДИ=7-8), однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости, ($p=0,051$). В группе ПФ-ИЗЛ также отмечено статистически значимое увеличение количества аваскулярных зон/мм и доли пациентов с эритроцитарными стазами в просвете капилляров, в сравнении с непрогрессирующими ИЗЛ (таблица 6).

Таблица 6. – Сравнение морфофункциональных изменений по данным капилляроскопии ногтевого валика

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Аваскулярные зоны (п/мм), Me [Q1-Q3]	0,16[0-0,3]	0,3[0,15-0,43]	0,026
Увеличенные капилляры (п/мм), Me (Q1-Q3)	0,3[0-0,9]	0,4[0,2-0,86]	0,418
Кустовидные капилляры (п/мм), Me (Q1-Q3)	0,57[0,3-0,8]	0,8[0,53-1,35]	0,033
Длина перикапиллярной зоны (мкм), Me (Q1-Q3)	100[90-106]	99[82-109]	0,888
Микрогеморрагии, n пациентов (%)	10(20,4%)	6(21,4%)	1
Эритроцитарные стазы, n пациентов (%)	33(67,3)	25(89,2)	0,045

Для интегральной оценки капилляроскопической картины использовалась шкала капилляроскопических изменений (ШКИ), разработанная нами [Патент RU 2790513 C1, А61В 5/00 05.03.2022]. В результате исследования установлено, что медиана и межквартильный интервал суммарного балла по ШКИ в группе ПФ-ИЗЛ составил 5 [4-6], что статистически значимо превышает подобный показатель в группе непрогрессирующих ИЗЛ: 4 [3-5], ($p < 0,001$). Для оценки взаимосвязи показателя суммарного балла по ШКИ с основными параметрами легочной функции и торакальной визуализации, нами был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в Таблице 7.

Таблица 7. – Характеристики корреляционных связей показателя ШКИ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ОФВ ₁ (л)	-0,241	Слабая	0,061
ОФВ ₁ (% от должн)	-0,313	Умеренная	0,013*
ФЖЕЛ (л)	-0,249	Слабая	0,053
ФЖЕЛ (% от должн)	-0,276	Слабая	0,030*
DLco (% от должн)	-0,342	Умеренная	0,007*
Балл по шкале J.H. Warrick et al., (1991)	0,578	Заметная	< 0,001*
Балл по шкале Buda et al., (2015)	0,469	Умеренная	< 0,001*
СДЛА (мм рт.ст)	0,288	Слабая	0,067

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исследование сывороточных концентраций СА 19-9 и СА 125, как потенциальных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ

В результате исследования нами установлено, что в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдалась значимо бóльшая сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125, в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, причем межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0,001$ (таблица 8).

Таблица 8. – Сравнение сывороточных концентраций СА 19-9 и СА 125

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
СА 19-9 (Ед/мл), Ме [Q1-Q3]	4[2-13]	17[8-78]	< 0,001
СА 125 (Ед/мл), Ме [Q1-Q3]	17[12-24]	53[38-86]	< 0,001

Исследование по определению маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в сыворотке крови

Во второй этап исследования, для определения маркеров метаболизма коллагена, было включено 32 пациента: по 16 пациентов из группы ПФ-ИЗЛ и 16 пациентов с непрогрессирующими ИЗЛ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. В исследование также включена группа контроля из 8 «здоровых» добровольцев. В результате проведенного иммуноферментного анализа было установлено, что сывороточные концентрации РШНР и MMP-7 у пациентов с ИЗЛ, независимо от прогрессирования, статистически превышали таковые у исследуемых в группе контроля (таблица 9). Достоверных межгрупповых различий в их концентрациях в зависимости от прогрессирования ИЗЛ выявлено не было.

Таблица 9. – Результаты ИФА

	Непрогрессирующие ИЗЛ (1)	ПФ-ИЗЛ (2)	Группа контроля (3)	P
РШНР нг/мл, M ± SD (95%ДИ)	27 ± 11(21-33)	26 ± 11(20-32)	18± 3(16-21)	p ₁₋₃ =0,045 p ₂₋₃ =0,05 p ₁₋₂ =0,8
MMP-7 нг/мл, Me [Q1-Q3]	5,7[2,88-7,27]	5,95[4-7,6]	2,21[1,7-2,4]	p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,17
MMP-9 нг/мл, Me [Q1-Q3]	1042[769-1351]	984[787-1108]	1118[961-1251]	p=0,697

В результате проведенного ИФА не установлено статистически значимых различий в концентрации матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с ИЗЛ и здоровых добровольцев из группы контроля (p=0,697). На основании результатов настоящего исследования можно рекомендовать следующий алгоритм выявления пациентов с ИЗЛ и высоким риском прогрессирования легочного фиброза (рисунок 2).

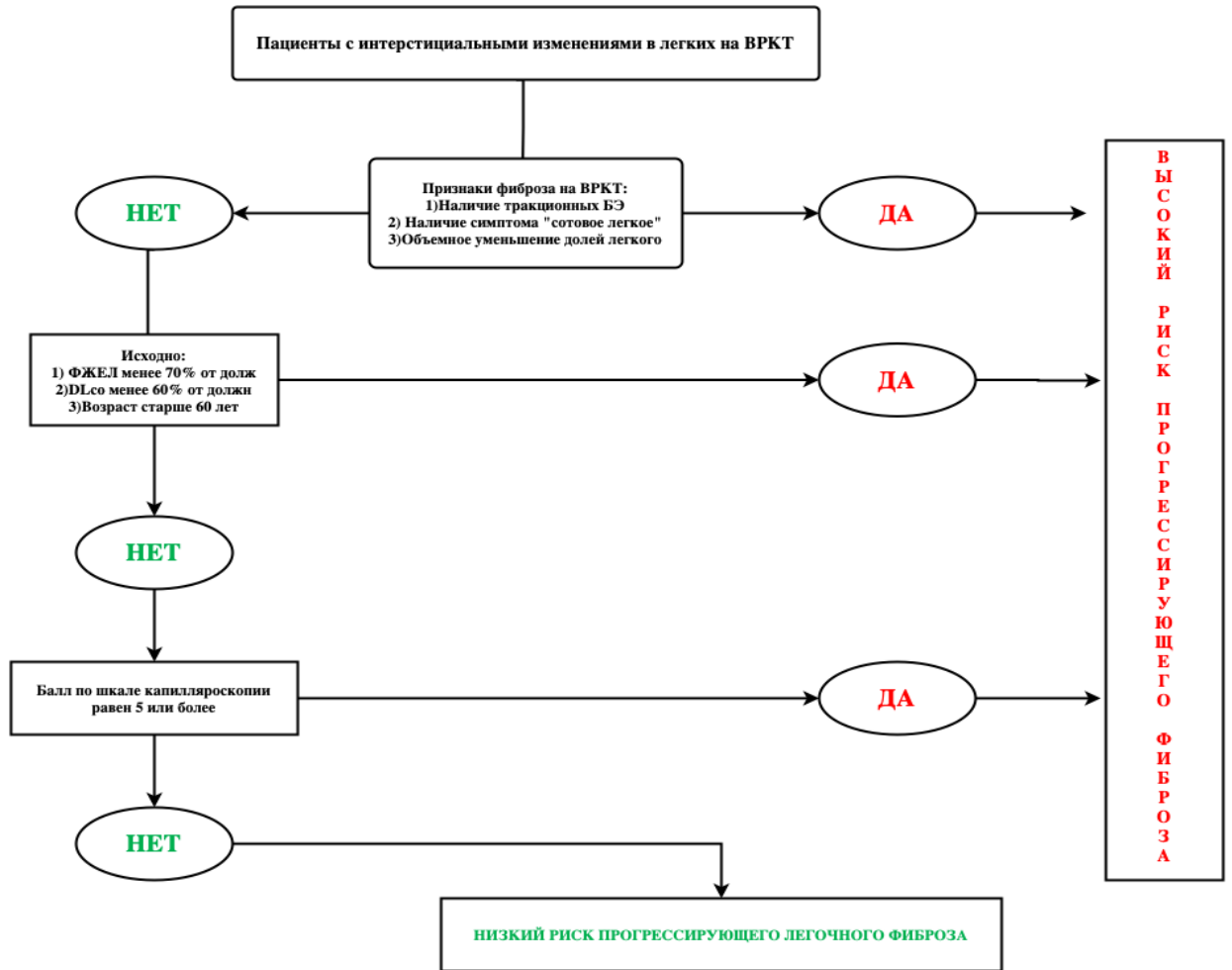


Рисунок 2. – Алгоритм выявления пациентов с высоким риском ПФ-ИЗЛ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом, в сравнении с пациентами с неПФ-ИЗЛ, отмечается бóльшая выраженность одышки по шкале mMRC (3 [2-3] балла, против 2 [1-2], $p=0,01$), чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации (67,9% против 42,9%), и имеется достоверно более выраженное нарушение параметров легочной функции, а именно: более низкие значения ОФВ₁(%) (66 ± 22 против 91 ± 20 , $p<0,001$), ФЖЕЛ(%) (71 ± 16 против 94 ± 24 , $p<0,001$) и DLco (28 [23-38] против 60 [43-74], $p<0,001$). Также в группе ПФ-ИЗЛ, в сравнении с группой непрогрессирующих ИЗЛ, отмечается большая выраженность интерстициальных изменений на ВРКТ по шкале Warrick (16

- ± 5 баллов против 12 ± 3 , $p < 0,001$) и УЗИ-легких по шкале Buda (18 ± 5 баллов против 12 ± 5 , $p < 0,001$).
2. У пациентов с прогрессирующим фиброзом легких отмечается большая выраженность изменений капилляроскопической картины, а именно: в группе ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом отмечено статистически значимое увеличение количества аваскулярных зон/мм ($0,3[0,15-0,43]$ против $0,16[0-0,3]$, $p=0,026$) и доли пациентов с эритроцитарными стазами в просвете капилляров ($89,2\%$ против $67,3\%$, $p=0,04$) в сравнении с непрогрессирующими ИЗЛ. Суммарный балл по шкале капилляроскопических изменений в группе ПФ-ИЗЛ составил 5 [4-6], что статистически значимо превышает подобный показатель в группе непрогрессирующих ИЗЛ: 4 [3-5], ($p < 0,001$).
 3. У пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдается значимо большая сывороточная концентрация СА 19-9 ($17[8-78]$ Ед/мл против $4[2-13]$) и СА 125 ($53[38-86]$ Ед/мл против $17[12-24]$), в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, причем межгрупповые различия являются статистически значимыми, $p < 0,001$.
 4. Установлена корреляционная связь показателя суммарного балла капилляроскопических изменений с ОФВ₁(%): $\rho = -0,313$; $p = 0,013$; ФЖЕЛ (%): $\rho = -0,276$; $p = 0,03$; DLco (%): $\rho = -0,342$; $p = 0,007$; а также с баллом ВРКТ изменений по шкале Warrick: $\rho = 0,578$; $p < 0,001$ и с оценкой УЗ-изменений по шкале Buda: $\rho = 0,469$; $p < 0,001$. Определено пороговое значение показателя ШКИ равное 5 баллам с чувствительностью 73,1% и специфичностью 68,4% (AUC=0,759 \pm 0,064 с 95% ДИ: 0,634 – 0,883, $p < 0,001$).
 5. Установлена корреляционная связь уровня СА 19-9 а крови с показателями DLco(%): $\rho = -0,309$; $p = 0,016$; а также с баллом ВРКТ изменений по шкале Warrick: $\rho = 0,374$; $p < 0,004$. Кроме того, установлена корреляционная связь уровня СА 125 с ОФВ₁(%): $\rho = -0,284$; $p = 0,031$ и ФЖЕЛ(л): $\rho = -0,335$; $p = 0,01$. Пороговый уровень СА 19-9 составил 8 Ед/мл с

чувствительностью 76% и специфичностью 65,8% ($AUC = 0,748 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,620 – 0,877, $p < 0,001$), а для СА-125 пороговое значение составило 33 Ед/мл с чувствительностью 79,2% и специфичностью 86,8% ($AUC = 0,855 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,750 – 0,95, $p < 0,001$).

6. Выявлена бóльшая сывороточная концентрация ММП-7 и РІІІNР у пациентов с ИЗЛ, в сравнении со «здоровыми добровольцами» из группы контроля ($p < 0,05$). Учитывая отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в концентрации данных биомаркеров у пациентов с ПФ-ИЗЛ и неПФ-ИЗЛ соответственно, не получено убедительных данных о потенциальной роли ММП-7 и РІІІNР как маркеров-предикторов прогрессирующего фиброза легких.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После постановки диагноза ИЗЛ провести стратификацию потенциального риска прогрессирования легочного фиброза. При наличии признаков фиброза на ВРКТ (тракционные бронхоэктазии, симптом «сотового легкого», объемное уменьшение долей легкого), нарушенных параметрах легочной функции ($FЖЕЛ < 70\%$ от должн и $DL_{со}$ менее 60% от должн), возрасте старше 60 лет, рассматривать пациентов как имеющих повышенный риск прогрессирующего фиброза легких и, соответственно, как кандидатов для антифибротической терапии.
2. Также для улучшения прогностической модели, рекомендуется выполнять капилляроскопию ногтевого валика со стратификацией выраженности изменений по предложенной нами шкале. В случае наличия изменений в дистальном ряду капилляров, соответствующих 5 баллам и более, рассматривать пациента как имеющего повышенный риск развития прогрессирующего легочного фиброза.
3. Пациентам с ИЗЛ и повышенным риском развития прогрессирующего фиброза легких рекомендуется динамически контролировать параметры легочной функции (спирометрия, бодиплетизмография и исследование

диффузионной способности легких по монооксиду углерода), а также выраженность изменений по данным УЗИ легких. При нарастании респираторных симптомов, снижении параметров легочной функции и повышении степени выраженности изменений по данным УЗИ легких - выполнять ВРКТ ОГК

4. Пациенты с признаками и высоким риском прогрессирующего легочного фиброза по предложенному алгоритму нуждаются в раннем рассмотрении вопроса о назначении антифибротической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Зайцева А.С., Дмитриева Л.И., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Случай поражения плевры у пациентки с длительным течением саркоидоза. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021. №2. С. 74-80. DOI: 10.7868/S2587667821020072
- 2) Щепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события. Терапевтический архив. 2022. Т. 94. №3. С. 442-447.
- 3) Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Шмелев Е.И. Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 16–21. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21
- 4) E. Shchepikhin, E. Shmelev, A.Zaitseva, N.Makaryants The features of sarcoidosis in overweight patients. European Respiratory Journal 2021 58: PA707; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA707 -
- 5) Щепихин Е.И. Тяжесть саркоидоза и сосудистая коморбидность: есть ли связь? Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2022. № S1. С.77-78. DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-77-78

- 6) Щепихин Е.И., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А., Адамовская Е.Н. Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких. Терапевтический архив. 2023. Т. 95. №3. С. 230-235. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202073
- 7) Щепихин Е. И., Шмелёв Е. И., Эргешов А. Э. Перспективная роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 37–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45>
- 8) Патент No 2790513C1 RU. МПК: А61В5/00, А61В5/107. Способ определения микроциркуляторных нарушений как биомаркера интерстициальных изменений в легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Авторы: Зайцева А.С., Шмелев Е.И., Щепихин Е.И., Эргешов А.Э. Патентообладатель: ФГБНУ “Центральный научноисследовательский институт туберкулеза”. Заявка No 2022105900. Подача 05.03.2022, публикация 21.02.2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ- бронхо-альвеолярный лаваж

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

ВРКТ- компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения

ИЗЛ- интерстициальные заболевания легких

ИЛФ- идиопатический легочный фиброз

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ИПАП- интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками

ИФА - иммуноферментный анализ

КОП- криптогенная организуемая пневмония

ММП - матриксные металлопротеиназы

неПФ-ИЗЛ- непрогрессирующие интерстициальные заболевания легких

ОГК- органы грудной клетки

ОЕЛ- общая емкость легких

ОО-остаточный объем

ОФВ₁- объем форсированного выдоха за первую секунду

ПФ-ИЗЛ- прогрессирующий легочный фиброз

РБ-ИЗЛ- респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких

ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета

УЗИ- ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких

ФОЕЛ- функциональная остаточная емкость легких

ШКИ- шкала капилляроскопических изменений

ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс

СА 19-9 - углеводный антиген 19-9

СА 125 - углеводный антиген 125

DLco - диффузионная способность легких по монооксиду углерода

KL-6 - высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lunden-6

MUC5B- муцин 5B

PaO₂- парциальное давление кислорода

PaCO₂- парциальное давление углекислого газа

PARN - полиспецифическая рибонуклеаза

PIIINP - пропептид коллагена 3 типа

SP-A - сурфактантный протеин А

SP-D - сурфактантный протеин D

SpO₂ - насыщение гемоглобина кислородом

TERC - теломераза мРНК для синтеза теломер

TERT - обратная транскриптаза