

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

МАХМАТМУРАДОВА Н.Н.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

САМАРКАНД – 2025

УПЦ:
ББК:

Махматмурадова Н.Н. Клинико-лабораторная диагностика неспецифической интерстициальной пневмонии. Монография. – Самарканд: «_____» издательство, 2025. – 130 стр.

Автор:

Н.Н.Махматмурадова – и.о. доцента кафедры внутренних болезней №4 Самаркандского государственного медицинского университета, PhD

Рецензенты:

Камалов З.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Насирова З.А. – доцент, DSc, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии №2 Самаркандского государственного медицинского университета.

Аннотация. В нашей стране принимаются определенные меры по развитию медицинской отрасли и приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, в том числе по внедрению адресных мероприятий при различных патологических состояниях. В этой связи в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы уровень оказываемых населению медицинских услуг поднимается на новый уровень. Поставлены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи населению первичной медико-санитарной помощи...». Исходя из этих задач, настоящая монография направлена на раннюю диагностику и установление диагноза патологии у больных неспецифической интерстициальной пневмонией, улучшение качества их жизни, предупреждение развития осложнений с учетом вышеизложенного, разработку эффективных методов лечения, а также использование результатов исследования в практической медицине, на лекциях и практических занятиях по терапии, пропедевтике внутренних болезней, пульмонологии.

Монография рекомендована к публикации протоколом Ученого совета СамДТУ от 28.05.2025 г. № 10.

ISBN

ОГЛАВЛЕНИЕ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	6
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ	14
Неспецифическая интерстициальная пневмония (клинико-эпидемиологическая характеристика).....	14
Роль воспалительных маркеров в развитии неспецифический интерстициальный пневмонии.....	18
Диагностические критерии неспецифической интерстициальной пневмонии	24
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИИ И МОНИТОРИНГА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ	31
Методы общеклинического обследования	31
Инструментальные методы исследования	33
Иммунологические исследования	40
Статистические методы обработки	42
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ...	43
Клинико-лабораторные аспекты неспецифической интерстициальной пневмонии.....	43
Результаты лучевой диагностики и спирометрии неспецифической интерстициальной пневмонии.....	62
РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ	78
Протеолитические ферменты при неспецифической интерстициальной пневмонии.....	78
Воспалительные биомаркеры при неспецифической интерстициальной пневмонии.....	82
РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ	89
Построение модели ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии.....	89
Проверка математической модели на клинических примерах	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	109
ЛИТЕРАТУРА	111

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

БА	- бронхиальная астма
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж
БП	- бактериальная пневмония
СЗСТ	- системные заболевания соединительной ткани
ДИП	- десквамативная интерстициальная пневмония
ЛП	- лекарственный пневмонит
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДТ	- доказательная медицина
ЭАА	- экзогенный аллергический альвеолит
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГКС	- глюкокортикостероиды
ИФА	- идиопатический фиброзирующий альвеолит
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
ИИП	- идиопатическая интерстициальная пневмония
ИЛ	- интерлейкин
ИЛФ	- идиопатический легочный фиброз
ИЛЗ	- интерстициальное заболевание легких
ОФВ1	- Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ФЖЕЛ	- ускоренная емкость легких
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
КТ	- компьютерная томография
РОГК	- Рентгенография органов грудной клетки
ОГК	- органы грудной клетки
МОС50, МОС75	- 50 и 75% форсированной жизненной емкости легких мгновенный объемный скорость после выдоха
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ИМ	- инфаркт миокарда
НЕ	- нейтрофильная эластаза
НФ	- нейтрофилы
НИП ЛТ, СТ, ТТ	- легкое, средней тяжести, тяжелое течение неспецифической интерстициальной пневмонии
ДН	- дыхательная недостаточность
ИИП	- идиопатическая интерстициальная пневмония
ЯБК	- язвенная болезнь желудка
СОС	- средняя объемная скорость
ОИП	- острая интерстициальная пневмония
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких

ЛС	- легочное сердце
НДП	- нижние дыхательные пути
ЩЖ	- щитовидная железа
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
САД	- систолическое артериальное давление
СКВ	- системная красная волчанка
МЗ	- Министерство здравоохранения
ЦРБ	- районная центральная больница
ФВД	- функция внешнего дыхания
СС	- системная склеродермия
КТВР	- компьютерная томография высокого разрешения
СН	- сердечная недостаточность
ПОС	- пиковая объемная скорость
ИБС	- ишемическая болезнь сердца

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время широкая распространенность интерстициальных заболеваний легких во всех странах мира, в том числе и в Узбекистане, высокие показатели инвалидизации и смертности от них обуславливают необходимость совершенствования клинико-организационных форм оказания специализированной пульмонологической помощи больным. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... глобальная заболеваемость составляет 70,1 на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 6,27 до 97,9 на 100 000 населения, что приводит к более чем 1 миллиону смертей...». В настоящее время в связи со сложностью дифференциальной диагностики у больных с интерстициальными заболеваниями легких, длительностью и тяжестью лечения больных с этими заболеваниями, своевременное их выявление и выбор наиболее адекватных методов диагностики и лечения, определение оптимальных сроков их применения, оценка результатов лечения являются проблемами, требующими решения в пульмонологической практике с целью полноценной реализации лечебно-диагностического процесса.

В настоящее время во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли иммунной и эндокринной систем в развитии интерстициальной пневмонии, роли иммунопатогенетических механизмов, а также разработку методов ранней диагностики, оптимального лечения и профилактики. В связи с этим актуальным является проведение научных исследований, направленных на совершенствование показаний и условий применения для диагностики и прогноза путем оценки состояния воспалительных биомаркеров и уровня фермента нейтрофильной эластазы, имеющего большое значение в формировании неспецифической интерстициальной пневмонии, на фоне применяемых в этом отношении методов диагностики.

В настоящее время в нашей стране реализуются комплексные меры по организации системы здравоохранения, позволяющие кардинально повысить

качество, эффективность и доступность медицинской помощи населению, в том числе по ранней диагностике интерстициальных заболеваний легких и снижению их осложнений, и достигаются определенные положительные результаты. В этой связи поставлены задачи по «... расширению доступа населения к качественным медицинским услугам, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению детской и взрослой смертности». Исходя из этих задач, изучение клинических проявлений разных стадий развития неспецифической интерстициальной пневмонии, определение прогностической значимости изменений количества нейтрофильной эластазы из протеолитических ферментов в условиях тканевой гипоксии, определение ИЛ-1 β и ИЛ-17А из биомаркеров воспалительной системы позволяет снизить осложнения и летальность, возникающие в результате заболевания.

Сегодня, с учетом накопленного опыта в данной области и проведенных научно-практических исследований, на основе клинико-лабораторных, инструментальных, воспалительных биомаркеров, уровня нейтрофильной эластазы в сыворотке позволят повысить раннюю диагностику неспецифической интерстициальной пневмонии различных стадий и улучшить качество жизни этих пациентов. На основании вышеизложенного становится возможным проведение научных исследований при использовании иммунологических биомаркеров, направленных на профилактику возможных осложнений, возникающих у больных с различными формами неспецифической интерстициальной пневмонии.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Неспецифическая интерстициальная пневмония (клинико-эпидемиологическая характеристика)

В настоящее время распространенность, инвалидизация и смертность от интерстициальных заболеваний легких высоки во всех странах мира, в том числе и в Республике Узбекистан, что определяет необходимость совершенствования клинико-организационных форм оказания специализированной пульмонологической помощи больным с данной патологией (Аверьянов А.В. и др., 2016; Мустафакулова Н.И. и др., 2016).

Интерстициальные заболевания легких представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся утолщением межальвеолярных стенок, пролиферацией фибробластов, отложением коллагена и развитием легочного фиброза. Их классифицируют по разным критериям (острые и хронические, гранулематозные и негранулематозные, с установленной этиологией и без нее, первичные заболевания легких и вторичные поражения на фоне системных заболеваний) (Богатова Е.И. и др., 2018; Cott C. и др., 2016; Sadr V. и др., 2017).

Они возникают в основном вследствие заболеваний соединительной ткани, профессиональных заболеваний легких, а иногда и вследствие приема различных лекарств. Выявлена характерная гистологическая картина неизвестной этиологии. Они подразделяются на следующие типы: эозинофильная болезнь легких, легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гранулоцитоз), лимфангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, саркоидоз (Chiba N. et al., 2015; Komatsu R. et al., 2018).

Однако у трети пациентов с интерстициальным заболеванием легких причина остается неизвестной. Они различаются по своим гистологическим характеристикам и объединяются в группу идиопатических интерстициальных пневмоний. Для них характерно преимущественно развитие альвеолита и прогрессирующего пневмосклероза (Ибадов Р.А. и др.,

2018; Юдин А.А. и др., 2016; Ayala P.и др., 2018).

Диффузные интерстициальные заболевания легких характеризуются прежде всего распространенными очаговыми или интерстициальными изменениями легких и прогрессирующей одышкой (Каретникова В.М. и др., 2019; Antonelli A. и др., 2017). Данная патология может встречаться преимущественно при туберкулезе легких, либо как вторичное осложнение (метастазы рака щитовидной железы, диффузные заболевания соединительной ткани и др.) (Илькович И.И. и др., 2018; Fukui M. и др., 2017).

Все они могут иметь одинаковую рентгенологическую картину (Казимова Д.В., 2015).

Современное понятие «интерстициальное заболевание легких» зачастую не отражает морфологические изменения при этих заболеваниях.

В англоязычной литературе используется название «diffuse infiltrative lung disease» (DILD) (Travis W.D., 2013).

По течению эти заболевания делятся на острые и хронические. Поскольку распределение изменений в легочной ткани часто неравномерно, понятие «диффузный» часто является условным. Однако патологический процесс не ограничивается только одной долей или сегментом легкого (Srivastava D. et al., 2018; Zhang C. et al., 2018).

Морфологической картиной большинства диффузных интерстициальных заболеваний легких является преимущественное поражение легочного интерстиция. Повреждение стромы в основном выявляется при рентгенологическом исследовании, но может наблюдаться также при хроническом активном гепатите, лучевом поражении легких и недостаточности кровообращения.

В наиболее распространенной классификации (И.Е. Тюрин, 2003; В.В. Иванов, 2015) выделяют следующие заболевания:

1. Фиброзирующий альвеолит;
2. Гранулематозы;
3. Опухолевидные иссеминации;
4. Васкулиты при коллагенозах;

5. Коллекторные болезни.

В англоязычной литературе рекомендуется другая классификация интерстициальных (паренхиматозных) заболеваний легких (Thoracic Radiology Mosby/Elsevier 2010; Theresa McCloud & Phillip M. Boisselle; Chapter 7 Interstitial lung disease p. 181).

А. Инфекции (милиарный туберкулез; пневмония).

В. Заболевания соединительной ткани и нарушения иммунной системы.

С. Пневмокониозы.

Д. Идиопатическая интерстициальная пневмония.

Неклассифицированная ИИП. Е. Саркоидоз. F. Другие особые заболевания.

Г. Новообразования.

Н. Сердечно-сосудистая патология (гемосидероз и др.).

И. Сосудистые заболевания: (жировая эмболия, артериолит и др.).

Следует отметить, что наибольшие диагностические трудности представляют те заболевания, которые сопровождаются диссеминацией (Raymond B.B. et al., 2015).

Дифференциация этих заболеваний должна проводиться на основе ряда клинических, рентгенологических, лабораторных, иммунологических и других критериев (Юмартова О.Т., 2014).

Предложены мероприятия по оптимизации диагностики распространенных интерстициальных заболеваний легких (Фролова Т.И., 2013). Доказано, что диагностика данной патологии требует участия клинициста, морфолога и рентгенолога (Петров Д.В. и др., 2014; Laenger F.P. и др., 2022).

Выявлены особенности легочно-сердечной гемодинамики и кинетики диафрагмы у больных идиопатической интерстициальной пневмонией (Шевелева Е.В., 2017).

Однако, несмотря на критерии, разработанные в последние годы группами экспертов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, в диагностике и лечении патологии по-прежнему существуют противоречия.

Следует отметить, что сложность дифференциальной диагностики, длительность и тяжесть лечения больных с данными заболеваниями не позволяют своевременно их выявлять и в полном объеме осуществлять качественный лечебно-диагностический процесс (Овчаренко С.И. и др., 2019). По данным научной литературы, в процессе формирования легочного фиброза происходит дисбаланс иммунной и эндокринной систем – это подтверждено отдельными учеными (Martin K.Рю et al., 2017).

По данным статистики, одной из самых распространенных причин смерти в Российской Федерации является пневмония, от которой ежегодно умирает около 40 тыс. человек (Новиков Ю.К., 2011).

Однако данные литературы последних лет достоверно подтверждают риск развития альвеолита при развитии фиброза, при нарастании диффузных процессов в легочной ткани, при этом большое значение имеет дисбаланс коллагена и резорбируемых ферментов (Щербак В.В. и др., 2010).

Неспецифическая интерстициальная пневмония поражает преимущественно женщин в возрасте 40–50 лет. Однако аналогичные поражения были выявлены при заболеваниях соединительной ткани (в частности, системной склеродермии или полимиозите/дерматомиозите), некоторых формах заболеваний легких, вызванных лекарственными средствами, и гиперчувствительном пневмоните (Шостак Н.Н. и др., 2017; Seelen J.J.M., и др., 2017).

Клиническая картина в виде кашля и одышки наблюдается в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). Системные симптомы нетипичны, но могут наблюдаться субфебрильная температура и недомогание. Патология обычно диагностируется у пациентов с необъяснимым подострым или хроническим кашлем и одышкой. Диагноз требует подтверждения с помощью томографии и биопсии легких. Данная патология является диагнозом исключения и требует тщательного клинического анализа для исключения возможных альтернативных заболеваний, особенно заболеваний соединительной ткани, гиперчувствительного пневмонита и отравления лекарственными средствами (Юдин А.А. и др., 2015).

Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет ретикулярные затемнения, преимущественно в нижней зоне, также могут присутствовать двусторонние очаговые затемнения. По результатам компьютерной томографии определяются двусторонние очаговые затухания, тракционные бронхоэктазы с распространением преимущественно в нижние отделы легких. Так называемая «сотовая» структура легких наблюдается редко.

Внебольничную пневмонию можно разделить на 3 группы:

1) пневмония, не требующая госпитализации. 2) пневмонии, требующие госпитализации больных. 3) пневмония, требующая госпитализации в отделения интенсивной терапии (ОИТ). (Metlay Joshua P. и др., 2019).

Следует отметить, что основным патогенетическим механизмом данной патологии является воспаление, а этиология и патогенез у таких больных неоднородны. Он развивается, когда эндотелиоциты, плазменные и клеточные факторы крови (нейтрофилы, системы гемостаза и комплемента), а также стромальные клетки периваскулярной соединительной ткани повреждаются и воспаляются (El Rayes T. et al., 2015). Нейтрофилы играют особую роль в поддержании и сохранении гомеостаза всего организма и играют важную роль в защите от инфекции (Boxio R. et al., 2016; De Brouwer B. et al., 2018). При этом одной из основных причин хронических воспалительных процессов может быть их дисфункция. Таким образом, нейтрофилы выделяют в окружающую среду активные метаболиты кислорода, протеолитические ферменты и т. д., становясь эффективным инструментом восстановления очага воспаления, а также вызывая деструкцию собственных тканей (Nathan N. et al., 2019; Shin J. et al., 2014).

Таким образом, пневмония является следствием нарушения защитных механизмов трахеобронхиального дерева, а также снижения резистентности организма (Cherkes F.K. и др., 2018).

Таким образом, полученные авторами результаты в данной области свидетельствуют о том, что исследование во многом носит многоплановый характер и не отражает в полной мере суть изучаемой проблемы. В частности, современные методы диагностики не получили широкого распространения. Во

всех случаях это свидетельствует о постоянном поиске новых методов улучшения качества и диагностики интерстициальных заболеваний легких. В последнее время использование ультразвука для выявления легочных интерстициальных процессов открыло большие возможности, однако сохраняется ряд проблем в интерпретации его результатов.

Роль воспалительных маркеров в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии

В последние годы активно изучаются маркеры воспаления, особенно цитокины. Они вырабатываются почти всеми ядродержащими клетками организма (регуляторные пептиды). В настоящее время выделяют около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Все они имеют ряд общих черт — плеiotропность и перекрестные биологические эффекты, отсутствие антигенной специфичности, передача сигнала посредством взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами и формирование сети цитокинов (Dey A.A. et al., 2021; Dhar J. et al., 2016; Jarczak D. et al., 2021).

Системная воспалительная реакция развивается под воздействием воспалительных цитокинов. В частности, при участии воспалительных цитокинов — хемокинов ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8 формируется типичный воспалительный ответ (Чучалин А.Г., 2015; Eddy J.L. et al., 2016; Vijayan A.L. et al., 2017).

В ответ на повреждение тканей и повышение уровня цитокинов в крови происходит увеличение других маркеров воспаления. В месте воспаления макрофагальные клетки секретируют провоспалительные полипептиды, активируемые патогенами (Diorio C. et al., 2020; Raymond W.W. et al., 2015).

Самой большой по площади оболочкой (80 м² при выдохе и 120 м² при вдохе), отделяющей организм человека от факторов окружающей среды, являются легкие человека. Поэтому существуют системы, препятствующие проникновению инфекционных антигенов в легкие (Чигишев А.П., 2015).

К ним относятся мукоцилиарный клиренс, неспецифические защитные вещества, иммуноглобулины и фагоцитоз. Он также подавляет действие условно-

патогенных микроорганизмов.

Мукоцилиарный клиренс выполняет бактериостатическую и барьерную функции. Изменение бактерицидных свойств слизи связано с нарушением и повреждением цилиндрического эпителия (Сабитова Р.Я., 2012).

В дыхательных путях легких важную роль играют клеточные механизмы неспецифической защиты, а именно лейкоциты, тучные клетки, эозинофилы и макрофаги. При развитии пневмонии они продуцируют хемокины (ИЛ-8, TNF- α , ИЛ-1, MCP-1), компоненты системы комплемента и G-CSF, что и происходит при массивной бактериальной агрессии (Лихачева Н.С., 2014).

Гуморальная защита осуществляется: иммуноглобулинами А и G, лимфоидными клетками, макрофагами лимфоидной ткани, лимфатическими узлами легких и бронхов. В частности, IgA нейтрализует бактериальные токсины, IgG связывает бактерии в дыхательных путях, что приводит к усилению хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов (Титова О.Н. и др., 2020).

При пневмонии в системе периферийной крови и в лимфоидных узлах бронхов определяются изменения, активизируются структурные части иммунной системы.

Из-за изменений фенотипа Т-клеток в комплементарной и фагоцитозной системах происходят расстройства и повышение их функциональной активности (Назаров Ф.Ю. и др., 2022).

При выраженности воспаления увеличивается количество сывороточных цитокинов (FNO- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1). В частности, они взаимосвязаны и возникают вследствие активации эндотелиальных клеток с целью продукции интерлейкинов-хемокинов, анафилактических веществ, усиления адгезии и мобилизации лейкоцитов, белков острой фазы, фибриногена, лейкоцитоза и повышения СОЭ. Эти иммунологические показатели имеют патогенетическое значение в патогенезе заболевания, обуславливая тяжелое течение болезни и высокую летальность (Мавзютова Г.А. и др., 2017).

При поражении легочной ткани цитотоксические Т-лимфоциты в большей степени участвуют в иммунной фазе воспаления, т. е. активируют фагоцитарную функцию нейтрофилов. Необходимо выделить особую субпопуляцию Т-клеток –

естественные киллеры, которые влияют на продукцию ИЛ-4 и дифференцировку Т-хелперов 2-го типа (Ковальчук Л.В. и др., 2012).

Выраженность воспалительного процесса в легких определяется активностью Т- и В-лимфоцитов, антител и цитокинов. Цитокины вызывают усиление воспаления и нарушение защитных сил, они также играют защитную роль и способствуют разрушению легочной ткани (Rabson A., 2006).

Респираторные вирусы, токсичные ингаляторы и табачный дым нарушают эти механизмы и способствуют развитию инфекционного процесса.

Высокие уровни цитокинов (провоспалительных) свидетельствуют об активности и выраженности патологического процесса, а также регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа (Яковлев А.А., 2020). Активация тканевых макрофагов и секреция провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , IL-8, IL-6 и IL-1, инициируют острую воспалительную реакцию (Okumura Y. et al., 2013), которая действует на гипоталамус и вызывает начало лихорадки. Индукция иммунного ответа, т.е. клеточных реакций, связана с TNF- α , продуцируемым моноцитами/макрофагами (Недоспасов С.А., 2020; Martin K.R. и др., 2017).

Выявлена основная роль TNF- α в развитии воспалительной реакции, а именно он стимулирует высвобождение ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов (Романова Е.Н. и др., 2013). Воспалительные процессы и осложнения септического шока могут быть обусловлены повышенной выработкой TNF- α . Поскольку TNF- α отвечает за инициацию и формирование воспалительной реакции, его называют «цитокином раннего ответа» (Кузьков В.В. и др., 2020). Установлено, что основными стимуляторами продукции РСТ являются TNF- α и бактериальные эндотоксины. В исследованиях D. Jarczак и соавторов установлено, что уровни TNF- α , ИЛ-8 и ИЛ-6 у больных сепсисом напрямую связаны с выраженностью системного воспаления и имеют прогностические свойства на определенных стадиях заболевания (Биркун А.А. и соавторы, 2014).

Воспаление включает в себя высвобождение цитокина ИЛ-6, который является

предшественником TNF-а и ИЛ-1. Подавляя секрецию глутатиона, он способствует активации белков острой фазы воспаления печенью и стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в конечном итоге способствуя регуляции воспаления (Gründel A., 2015; Hasegawa-Ishii S. et al., 2016). На основании вышеизложенного цитокины ИЛ-8 и ИЛ-6 считаются провоспалительными и противовоспалительными (Головкин Г. и др., 2014; West N.R., 2019).

Основными медиаторами клинко-лабораторных критериев повреждения тканей, таких как лихорадка, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышение уровня белков в крови в острой фазе воспаления, являются ИЛ-8 и ИЛ-6. Под их влиянием развиваются плазмоцитоз, гипергаммаглобулинемия, активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (Супрун Е.Н., 2015; Guillon A. et al., 2017).

Сочетая в себе функции провоспалительных и противовоспалительных агентов, ИЛ-8 и ИЛ-6 являются кофакторами пролиферации В-лимфоцитов и самостоятельным фактором дифференцировки, стимулируя выработку иммуноглобулинов всех классов. Они сочетают в себе эффекты провоспалительных, острофазовых свойств ИЛ-1 и TNF-а и обеспечивают противовоспалительное действие ИЛ-4 посредством секреции антител и эффективного устранения патогена (Hamon Y. et al., 2016).

Основными активаторами синтеза белков гепатоцитов, В- и Т-лимфоцитов в острой фазе воспаления являются ИЛ-8, ИЛ-6, участвующие в индукции пролиферации. Они способствуют прекращению воспалительного процесса за счет подавления продукции ИЛ-1 и TNF-а макрофагами. Наличие соответствующих клеток-мишеней в очаге воспаления и их чувствительность к ИЛ-8, ИЛ-6 отражают альтернативные эффекты интерлейкинов на воспалительный ответ и осуществляются на разных этапах (Ковальчук Л.В. и др., 2012; Hofer N. и др., 2013).

По данным зарубежных исследований, повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови больных внебольничной пневмонией является диагностическим маркером развития инфекционных осложнений с чувствительностью около 87-100% [148]. Повышение уровня ИЛ-8 и ИЛ-6 напрямую коррелирует со степенью поражения легочной ткани и является признаком неблагоприятного течения заболевания [230,233]. Уровень цитокинов коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. В

то же время уровни ИЛ-8, ИЛ-6 и TNF-а тесно связаны с развитием системного воспаления, а цитокины имеют прогностическое значение на определенных стадиях патологии. Многие исследователи отмечают, что уровни TNF-а, ИЛ-8 и ИЛ-6 можно использовать для оценки активности воспалительного процесса (Романова Е.Н. и др., 2013; Lo B. и др., 2015).

Клетки Th17 секретируют большое количество цитокинов, в основном IL17A, IL17F, IL21 и IL22. В иммунопатогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний человека (ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, аллергические заболевания, трансплантационный иммунитет, ожирение, канцерогенез, атерогенез) основную роль играет поляризация иммунитета, направленная в сторону образования Th17-клеток. В то же время ИЛ17 выполняет важную физиологическую функцию, а именно защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций (Насонов Е.Л. и др., 2013).

IL17A — димерный гликопротеин (15 кDa), состоящий из 155 аминокислот. Основная биологическая функция — обеспечение взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом (Zhu S. et al., 2012). Было показано, что IL17A синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток (тучными клетками, нейтрофилами, дендритными клетками, $\gamma\delta$ -Т-клетками, макрофагами, естественными клетками-киллерами) (Onishi R.M. et al., 2010).

В настоящее время имеется достаточно исследований, демонстрирующих важную роль IL17A в иммунопатогенезе ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний суставов (Kellner H., 2013).

Кроме того, было обнаружено, что другие популяции клеток могут быть важными источниками IL-17A и IL-17F. К ним относятся цитотоксические клетки CD8⁺ и врожденные тканеспецифические клетки, которые быстро активируются под воздействием экзогенных факторов. (Huber M. и др., 2013). Было обнаружено, что тучные клетки секретируют ИЛ-17, он может поглощаться из внеклеточного пространства посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, а затем высвобождаться, стимулируя воспаление. Считается, что нейтрофилы секретируют ИЛ-17 через внеклеточные ловушки (Noordenbos T. et al., 2016).

Исходя из вышеизложенного, особое внимание уделяется изучению

биологических маркеров воспалительного процесса, которые не только помогают диагностировать пневмонию, но и могут быть использованы для оценки риска неблагоприятных клинических последствий и эффективности лечения (Rylance J. et al., 2015). Поскольку НИП сопровождается системной воспалительной реакцией в легочной ткани, данный подход становится перспективным научным направлением для систем оценки риска на основе антропометрических, анамнестических, клинических и лабораторных показателей, критериями которых являются эти биомаркеры воспаления для прогнозирования течения заболевания (Qu Y. et al., 2018).

Современные биомаркеры воспаления включают прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (СРБ) и ряд воспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-2, TNF- α). Прокальцитонин, цитокины и другие биомаркеры используются комплексно для ранней диагностики и прогнозирования течения НИП (Anderson J. et al., 2021; Seren S. et al., 2018).

В патогенетических механизмах развития НИП особую роль играют воспалительные цитокины, которые определяют уровень воспалительного процесса, тяжесть и течение патологии. Актуальность изучения данной проблемы в настоящее время обусловлена тем, что цитокины, по сравнению с другими биомаркерами при НИП, изучены не в полной мере, а также важностью научных исследований, направленных на выявление ведущих показателей для прогнозирования течения и исхода НИП. На сегодняшний день роль воспалительных биомаркеров в диагностических и прогностических аспектах НИП до конца не выяснена.

Диагностические критерии неспецифической интерстициальной пневмонии

Актуальной задачей современной медицины является изучение молекулярных аспектов различных физиологических и патологических процессов с последующей разработкой патогенетически обоснованных методов терапии.

При определении диагноза и тактики лечения важно изначально оценить тяжесть состояния пациента с приобретенной пневмонией. В настоящее время такие пациенты в основном лечатся амбулаторно или на дому. Разработка критериев их госпитализации является насущной необходимостью. Для оценки и лечения тяжести

пневмонии рекомендован ряд клинических и лабораторных шкал (David A. et al., 2018; Sucher A. et al., 2020).

Во многих развитых странах используется шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), включающая 20 клинических и лабораторных критериев, на основании которых рассчитывается индекс тяжести пневмонии (PSI). По этому индексу прогнозируется риск смерти и определяется место лечения. При расчете индекса необходимо исследование ряда биохимических показателей, однако возможность их определения в медицинских учреждениях отсутствует (Лещенко И.В. и др., 2015).

Шкала CURB-65 рекомендуется для определения тяжести приступа (confusion - нарушение сознания, urea - азот мочевины > 7 ммоль/л, respiratory rate - частота дыхания ≥ 30 /мин, low blood pressure - пониженное артериальное давление, age ≥ 65 – возраст ≥ 65 лет). Согласно ему, если пациент набирает 2 балла и более, он будет госпитализирован (Tamma Pranita D. et al., 2017).

Недавно была разработана шкала оценки тяжести внебольничной пневмонии (SCAP) для тяжелой внебольничной пневмонии за пределами больницы. Критерии: pH крови $< 7,30$, систолическое давление < 90 мм рт. ст., нарушение сознания, азот мочевины $> 10,71$ ммоль/л, частота дыхания > 30 в минуту, многодолевое двустороннее поражение легких по данным рентгенографии грудной клетки, $PaO_2 < 54$ мм рт. ст., $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт. ст., возраст ≥ 80 лет (Фесенко О.В. и др., 2014).

Его сравнили с широко используемым индексом тяжести пневмонии (PSI) и шкалой CURB-65 Британского торакального общества. Были рассмотрены побочные эффекты у пациентов с пневмонией: при утяжелении состояния требуется интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких, возможно развитие сепсиса, неэффективность противопатогенной терапии. Увеличение баллов по шкалам SCAP, PSI или CURB-65 усиливало вышеупомянутые негативные последствия ($p < 0,001$).

Группа исследователей провела сравнительный анализ шкал оценки тяжести внегоспитальной пневмонии. В основном проводилась валидация шкал APACHE-II, SOFA, CURB-65, CRB-65, PORT и SMRT-CO. В результате доказана значимость сопоставимых критериев в прогнозировании прогноза у контингента больных с

тяжелой внегоспитальной пневмонией (Авдеев С.Н. и др., 2022).

В последние годы интерес к использованию математических моделей в клинической практике возрос. Они базируются на клинических симптомах заболевания, результатах лабораторных и инструментальных исследований и обеспечивают высокий уровень диагностики (Оралбекова Ж.М., 2013; Юдин А.А. и др., 2017).

Математические модели заболеваний могут быть созданы на основе этиологии, патогенеза и иммунных критериев.

В настоящее время использование рентгенографии органов грудной клетки в диагностике асцита считается «золотым стандартом» диагностики (Амосов В.И. и др., 2015; Амосова Н.А. и др., 2016).

Пневмония, вызванная бактериальными возбудителями, характеризуется рентгенологической картиной очагового уплотнения легких в виде гомогенных инфильтратов. Ретикулоподобные инфильтраты чаще встречаются при пневмониях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, а двусторонние стромальные инфильтраты локализуются в базальных отделах легких. Воспалительный процесс чаще всего поражает нижние доли легких (Линденбратен Л.Д., 2013).

Общий анализ крови является обязательным методом обследования у больных целиакией. Количество лейкоцитов в периферической крови, превышающее $10-12 \times 10^9/\text{л}$, указывает на бактериальную инфекцию. Лейкоцитоз, превышающий $25 \times 10^9/\text{л}$, или снижение лейкоцитопении до $3 \times 10^9/\text{л}$ характерны для тяжелого сепсиса и имеют неблагоприятный негативный исход (Круглякова Л.В. и др., 2014).

Определение газового состава артериальной крови является обязательным для тяжелобольных пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии. Эта процедура применяется у пациентов с другими заболеваниями легких, сниженным насыщением крови кислородом или пульсоксиметрией ниже 92%. У пациентов с тяжелой гипотермией необходимо постоянно контролировать SpO_2 (Чучалин А.Г., 2017).

Особый интерес представляет изучение систем протеолитических ферментов. Определение особенностей функционирования и регуляции этих ферментов

необходимо для расширения представлений о патогенезе различных заболеваний, обоснования новых методов лечения и внедрения их в практическую медицину (Биркун А.А. и др., 2014).

В частности, доказана роль генов систем протеолиза и медиаторов воспаления в формировании восприимчивости к хроническим респираторным заболеваниям (Аралов Н.Р. и др., 2019; Walls A.C. et al., 2017).

Установлено клиническое значение протеолиза-антипротеолиза у детей с врожденными пороками бронхолегочной системы и муковисцидозом (Соловьева Ю.В., 2013).

Одним из ведущих механизмов в патогенезе воспаления легких является дисбаланс протеиназ и их ингибиторов, что приводит к повреждению легочной ткани и формированию хронической обструктивной болезни легких (Boxio R. et al., 2016).

В основе применения ингибиторов протеиназ и антиоксидантов в лечении бронхолегочной патологии лежит избирательная роль протеолитического действия в патогенезе бронхолегочных заболеваний (Владимирова Е.Б. и др., 2018; Lane J.R., et al., 2022).

Разработаны методы прогнозирования риска возникновения интерстициальной пневмонии. В частности, представлены биомаркеры, методы и тест-системы для определения неблагоприятного прогноза при интерстициальной пневмонии (легочном фиброзе) у человека с подозрением на интерстициальную пневмонию. Способ включает определение в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, по крайней мере одного из следующих: наличие генетического варианта, уровень экспрессии маркерного гена или множество маркерных генов, выбранных из группы, состоящей из маркера, имеющего по крайней мере 95% идентичности с последовательностью, выбранной из группы ген или их гомологи или варианты; полипептиды, кодируемые маркерными генами; полипептидные фрагменты и полинуклеотид, полностью комплементарный хотя бы части гена-маркера (Абдуллаев А.Ю., 2012).

Предложен способ дифференциальной диагностики неспецифических воспалительных и вялотекуще-опухолевых процессов легких и глотки. В этом

случае в качестве маркера используют ^{199}Tl -хлорид, проводят сцинтиграфию в планарном варианте и при $\text{RI180} < -0,182\text{ER} + 1,197$ выявляют неспецифический воспалительный процесс, а при $\text{RI180} > -0,182\text{ER} + 1,197$ диагностируют недоброкачественный опухолевый процесс (Кураджов А.П. и др., 2012).

Суть методов лабораторной диагностики пневмонии заключается в том, что в сыворотке крови проверяют уровень сурфактантного белка А и/или сурфактантного белка D с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), и если уровень сурфактантного белка А составляет более 49,56 нг/мл или уровень сурфактантного белка D составляет более 234,39 нг/мл, то диагностируют пневмонию. Данный метод нетравматичен и позволяет своевременно диагностировать пневмонию (Воевода М.И. и др., 2014).

Определено влияние глюкокортикостероидов и контрактильных средств на активность протеолиза и его ингибиторов при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей (Загастоква А.Х., 2011).

В экспериментальной модели антибиотики применялись для коррекции течения воспалительного процесса в легких, в результате чего наблюдалось снижение активности протеиназ (эластазы), что связано с уменьшением бактериальной обсемененности, то есть за счет снижения инфильтрации и активности фагоцитов (Щербак В.В. и др., 2011).

Препаратов, предназначенных специально для лечения дисбаланса системы ингибиторов протеиназы при патологии легких, не разработано, однако это не учитывается при лечении другими средствами (Zhang Z. и др., 2015).

В этой связи особый интерес представляет сравнение изменений эластазы под влиянием антибиотиков, показанных для лечения туберкулеза, а также препаратов с антипротеиназным и антиоксидантным механизмами действия (Черняев А.Л. и др., 2017; Ceelen J.J.M. et al., 2017).

Важна роль нейтрофильных гранулоцитов в поддержании и обеспечении гомеостаза организма. Во время фазы роста гранулоцитов секретируется нейтрофильная эластаза. Клетки попадают в кровоток с готовыми ферментами, оказывая протеолитическое действие, разрушая элементы внеклеточного матрикса и

повреждая структуру легких и дыхательных путей (Tsai P.K. et al., 2019). При тяжелой бронхиальной астме обнаружено повышение активности эластазы — одно из проявлений нейтрофильного компонента воспаления. Высокий уровень нейтрофильной эластазы может привести к рецидиву тяжелой бронхиальной астмы (Boxio R. et al., 2016; DuMont A.L. et al., 2015).

Фермент расщепляет большинство растворимых белков (поверхностно-активный белок А, иммуноглобулины, факторы свертывания крови, компоненты комплемента и многие ингибиторы протеаз) (Grabowski P. et al., 2019). Он также способствует процессам инфильтрации лейкоцитов в очаги воспаления и их накоплению в микрососудах. Он действует на α -антитрипсин, расщепляя его на хемоаттрактанты, которые усиливают приток нейтрофилов к месту реакции. Расщепляя компоненты бактериальной стенки, этот фермент разрушает эндотоксины энтеробактерий, снижает их патологическое действие, участвует в защите от грамотрицательных микроорганизмов и не действует на грамположительные. Фермент также расщепляет липополисахаридные рецепторы и фосфатидиловые рецепторы макрофагов, что способствует замедлению фагоцитоза и снижению провоспалительного ответа на внедрение антигенов (Mouradian G.C. et al., 2017; Shin J. et al., 2014).

Снижение эластичности легочной ткани при тяжелой патологии можно объяснить нарушением баланса в системах «оксиданты-антиоксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз», отмечается повышение активности ферментов. Аналогичная реакция на развитие дисбаланса в этой системе при бронхиальной астме наблюдается и при хронической обструктивной болезни легких.

Было обнаружено, что нейтрофильная эластаза является регулятором воспаления, действуя как провоспалительное, так и противовоспалительное средство. Инактивация эластазы осуществляется $\alpha 1$ -антитрипсином, который защищает от повреждения легочной паренхимы протеазами и подавляет их избыток. Защитный ответ антипротеаз направлен на подавление пневмофиброза, эмфиземы, ремоделирования бронхов и сосудов, деструкции легочной ткани и выраженной воспалительной реакции (Ayala P. et al., 2018; Pariollaud M. et al., 2018).

Длительная выработка эластазы может привести к значительному

повреждению тканей. Ряд авторов отмечают повышение концентрации нейтрофильной эластазы при других патологиях (артрит, ишемия миокарда, панкреатит, эмфизема легких, нефрит, сепсис, артериальная гипертензия, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа) (Чичкова Н.В., 2012; Franz J. et al., 2015).

Избыточная секреция фермента эластазы приводит к следующему: повреждению эпителия, гиперплазии бокаловидных клеток, повышению продукции слизи, нарушению мукоцилиарной функции, усилению фибропластических процессов в соединительной ткани, ремоделированию бронхов и развитию бронхиальной гиперчувствительности. Кроме того, эластаза уменьшает межэндотелиальные соединения, что приводит к уменьшению длины капилляров и развитию эмфиземы. Нейтрофилы и продукты макрофагов также участвуют в процессе эрозии альвеолярной стенки. Их индуктором является этот фермент (Kawakita Y. et al., 2016; Nathan N. et al., 2019).

Таким образом, нейтрофильная эластаза косвенно влияет на деградацию коллагена и желатина. На активность фермента влияет система ингибиторов протеиназ (α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин и др.). То есть снижение уровня ингибиторов приводит к активации ферментов и проявлению воспаления (Small D.M. et al., 2015; Strzelak A. et al., 2018).

Таким образом, изменения в продукции фермента связаны с уровнем или активностью его циркулирующих ингибиторов, а также с наличием дисбаланса между активностью нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов. Это свидетельствует о важности роли нейтрофильной эластазы в развитии заболеваний органов дыхания, в частности неспецифической интерстициальной пневмонии.

Изучив литературу, мы убедились, что интерстициальная пневмония уже не является редким заболеванием. Несмотря на расширение диагностических возможностей за счет технологий визуализации и морфологической верификации. Однако влияние протеолитических ферментов на течение этой патологии изучено недостаточно. Важно отметить, что эластаза является основным ферментом, контролирующим развитие фиброзных волокнистых образований.

В связи с этим исследование уровня фермента эластазы рассматривается как

диагностический, прогностический и профилактический метод для практикующих врачей. Скудность и вариабельность данных в литературе по этим вопросам, отсутствие четких рекомендаций по ранней диагностике и прогнозированию формирования интерстициальной пневмонии в регионе определяют перспективы дальнейших целенаправленных исследований в этом направлении.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИИ И МОНИТОРИНГА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Для решения поставленных задач был проведен отбор и обследование пациентов на кафедре внутренних болезней №4 Самаркандского государственного медицинского университета и пульмонологическом отделении Самаркандского городского медицинского объединения.

Были использованы следующие методы:

I. Общеклинические: сбор анамнеза, физикальное обследование, анализ крови;

II. Инструментальные: рентгенография грудной клетки, компьютерная томография, спирометрия;

III. Иммунологические: 1. Определение уровня нейтрофильной эластазы в сыворотке методом ИФА; 2. Определение уровня интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) в сыворотке крови методом ИФА в отделе иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз (зав. отделом иммунорегуляции - д.м.н., профессор З.С.Камолов, директор - академик, д.м.н. Т.У.Арипова);

IV. Статистический.

Методы общеклинического обследования

Всего обследовано 140 пациентов с диагнозом НИП. Контрольную группу составили 30 пациентов с ИБС и ГБ и 30 здоровых лиц.

В ходе клинического обследования пациентов собирался анамнез, проводился физикальный осмотр, проводились анализы крови.

Критерии отбора были следующие: возраст старше 18 лет; инфильтраты в легочной ткани, выявленные рентгенологическим исследованием; следующий один из симптомов: кашель с мокротой, лихорадка и аускультативная картина легких, характерная для НИП.

Невключенные пациенты: с любым иммунодефицитным состоянием; с

активным туберкулезом легких; пациенты, госпитализированные в течение 4 недель до развития данной инфекции или получавшие антимикробные химиотерапевтические препараты в течение предыдущих 3 месяцев.

Диагноз подтверждается на основании совокупности клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Клиническое обследование включало изучение жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, а также динамическое наблюдение за течением заболевания. Учитывались результаты рентгенологических и иммунологических исследований (Чучалин А.Г. и др., 2014).

Больные, обследованные на первом этапе, были условно разделены на группы по тяжести течения НИП - 16 легкой степени (11,4%) (НИПЛТ), 59 средней степени (42,1%) (НИПСТ) и 65 тяжелой степени (46,4%) (НИПТТ).

Тяжелая форма пневмонии определялась при наличии следующих критериев: частота дыхания > 30 , $SpO_2 < 90\%$, систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) < 60 мм рт. ст., множественные поражения легких, нарушение сознания, внелегочная инфекция (менингит, перикардит и т. д.), анурия, лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$), гипоксемия, гемоглобин < 100 г/л, гематокрит $< 30\%$, острая почечная недостаточность (креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л).

Также после сбора всех жалоб пациентов, анамнеза жизни и заболевания, физикального обследования оценивались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень нейтрофильной эластазы, фагоцитарная активность нейтрофилов; цитологическое исследование мокроты; профиль цитокинов: уровни сывороточного ИЛ-1 β , ИЛ-17А.

Количественную концентрацию нейтрофильной эластазы в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (БиоХимМак, Москва).

Концентрацию интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

При цитологическом исследовании мокроты мокроту, собранную утром,

окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали ее препарат. При анализе цитологических данных определяли средний процент бронхиального эпителия, макрофагов и лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов).

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам были проведены следующие обследования:

- Рентгенография органов грудной клетки;
- КТ (четырёхсрезовая (четырёхспиральная) КТ, с четырьмя рядами детекторов соответственно);
- спирометрия;
- пульсоксиметрия.

Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенографию органов грудной клетки проводили в положении «стоя» в прямой проекции, при необходимости — в боковой проекции. Пациентам в тяжелом состоянии рентгенологические исследования проводились в подвешенном положении на стенде. В исследовании использовались цифровые рентгенодиагностические аппараты Bucky Diagnost (Philips, Нидерланды) и Siregraph (Siemens, Германия).

У 2–5% больных пневмонией рентгенологическая картина атипична или обусловлена другим патологическим процессом со схожей клинической картиной. В таких случаях применялись другие специальные методы. Среди них наибольшее клиническое значение имеет компьютерная томография (КТ). Пациентам с подозрением на пневмонию целесообразно назначить КТ, в том числе пациентам с явными клиническими признаками пневмонии, у которых не выявлено никаких изменений в легких на рентгенограмме грудной клетки.

Компьютерная томография органов грудной клетки

Для уточнения диагноза пациентам была проведена компьютерная томография. В данном исследовании использовались многосрезовые компьютерные томографы MX8000 Dual (Phillips, Нидерланды). Чувствительность, специфичность

и прогностическая ценность КТВР значительно выше, чем у традиционной рентгенографии грудной клетки, и поэтому дает больше информации для выявления и дифференциальной диагностики интерстициальной пневмонии.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на базе кафедры внутренних болезней №4 Самаркандского государственного медицинского университета и пульмонологического отделения Самаркандского городского медицинского объединения. Оценка параметров ФВД проводилась с помощью спирографии с учетом «поток-объем», практически выполненной на приборе Master Screen фирмы Care Fusion (торговая марка Erich Jaeger). У всех пациентов регистрировались показатели функции внешнего дыхания по критериям ATS/ERS до и после ингаляции сальбутамола для определения наличия и характера бронхиальной обструкции.

Спирометрия проводилась между 9:00 и 11:00 утра. В ходе исследования было предпринято не менее 5 попыток. До и после применения бронходилататоров оценивались следующие параметры: объем форсированного выдоха за 1 секунду - ФЖЕЛ1, индекс Тиффно - ФЖЕЛ/жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая скорость потока (ПОС), мгновенная объемная скорость потока после выдоха, составляющая 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС50, МОС75), средняя объемная скорость потока кривой в диапазоне от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких (СОС 25-75). Значения показателей ФВД выражены в процентах от соответствующей величины в зависимости от возраста и роста пациента.

Для определения степени нарушения функции внешнего дыхания использовались рекомендации, разработанные отделением пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения.

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия — метод, предназначенный для измерения процентного содержания оксигемоглобина (сатурации) в крови. При этом рассчитывается

процентное содержание оксигемоглобина в периферической крови, то есть учитываются только показатели насыщения артериальной крови кислородом и кровотока.

Клиническая характеристика обследованных пациентов, дизайн исследования

Исследования проводились в фазе обострения патологии, до начала лечения.

В соответствии с критериями международных рекомендаций (GINA, GOLD: 2011-2015) пациенты были разделены на группы в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

По половому признаку обследовано 79 мужчин (39,5%) и 121 женщина (60,5%). Распределение по полу в группах представлено в таблице 1. Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет, средний возраст составил $55,97 \pm 1,11$ года.

Таблица-1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Диагноз	N	Жен.	Муж.	Средний возраст М+м
НИП	140	63	77	55,97+1,11
Пациенты с ГБ и ИБС	30	18	12	59,6+1,2
Здоровые лица	30	22	8	35,3+1,6

Примечание: показаны значения среднего и стандартного отклонения для выборки с нормальным распределением ($M + \sigma$).

По тяжести течения заболевания больные распределяются следующим образом (табл. 2). В группе НИП преобладали пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, которые встречались примерно с одинаковой частотой (42,14% и 46,4% соответственно).

Таблица-2

Распределение больных по тяжести течения заболевания (% и n).

Диагноз	Тяжесть течения заболевания		
	Легкое, %, n	Средней тяжести, %, n	Тяжелое, %, n
НИП, %, n=140	11,42%, n=16	43,14%, n=59	46,4%, n=65

В группах НИП с легкой и средней степенью тяжести заболевания выявлена сильная наследуемость аллергических заболеваний (табл. 3).

Таблица-3

**Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям у
больных НИП**

Диагноз		
НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65

56,25%, n=9	50,84%, n=30	26,15%, n=17
-------------	--------------	--------------

В исследуемых группах пациентов было зафиксировано наличие аллергической сенсibilизации (табл. 4).

Таблица 4

Аллергическая сенсibilизация у больных НПВ.

Диагноз, n	Сенсibilизация				
	Цветочная пыльца	Бытовая	Пищевая	Лекарственная	Эпидермальная
НИПЛТ, n=16	56,25 %, n=9	83,25%, n=13	25,0%, n=4	31,25%, n=5	37,5%, n=6
НИПСТ, n=59	52,54%, n=31	66,1%, n=39	30,5%, n=18	35,6%, n=21	37,3%, n=22
НИПТТ, n=65	36,9%, n=24	86,1%, n=56	38,46%, n=25	78,46%, n=51	47,7%, n=31

У больных НИП выявлена поливалентная сенсibilизация, которая варьировалась в зависимости от тяжести заболевания. При легком течении наблюдались преимущественно бытовые, пыльцевые и эпидермальные заболевания, при средней степени тяжести - бытовые и пыльцевые, при тяжелом - бытовые и лекарственные заболевания. Как видите, во всех видах развлечений преобладает бытовой.

У пациентов всех групп в анамнезе выявлено курение и профессиональные вредности (табл. 5).

Таблица 5

Курение и профессиональные вредности у пациентов всех групп

Диагноз	Курильщики	Некурящие	Наличие профессионального риска	Отсутствие профессионального риска
НИПЛТ, n=16	56,25%, n=9	43,75%, n=7	81,25%, n=13	25,0%, n=4
НИПСТ, n=59	71,18%, n=42	28,81%, n=17	79,66%, n=47	2,72%, n=14
НИПТТ, n=65	86,15%, n=56	38,46%, n=25	89,23%, n=58	15,38%, n=10

Установлено, что у пациентов всех подгрупп в большинстве случаев преобладали в анамнезе курение и воздействие профессиональных вредностей.

Профессиональные риски обусловлены воздействием вредных веществ.

Также было проанализировано наличие сопутствующей патологии во всех обследованных группах (таблица 6).

Таблица 6

Сопутствующие заболевания и осложнения у пациентов с НИП.

Заболевания		НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65
Гайморит		12,5%, n=2	5,08%, n=3	12,3%, n=8
Синусит		18,75%, n=3	32,2%, n=19	36,92%, n=24
Тонзиллит		31,25%, n=5	13,55%, n=8	12,3%, n=8
Аллергический ринит		68,75%, n=11	71,19%, n=42	73,84%, n=48
Крапивница		18,75%, n=3	13,55%, n=8	
ДН	наличие		81,35%, n=48	100%
	1 ст.		33,9%, n=20	36,92%, n=24
	2 ст.		49,15%, n=29	50,77%, n=33
	3 ст.		55,9%, n=33	58,46%, n=38
ЛС	наличие		3,39%, n=2	12,3%, n=8
Сердечно-сосудистые заболевания				
ГБ		12,5%, n=2	49,15%, n=29	75,38%, n=49
ИБС			11,86%, n=7	13,84%, n=9
ИМ			3,39%, n=2	13,84%, n=9
СН			11,86%, n=7	13,84%, n=9
Желудочно-кишечные заболевания				
Хронический гастрит			37,29%, n=22	63,07%, n=41
ГЭРБ		18,75%, n=3	23,73%, n=14	38,46%, n=25
ЯБЖ			11,86%, n=7	13,84%, n=9
ЖКБ			5,08%, n=3	7,69%, n=5
Другие заболевания				
Диабет			5,08%, n=3	38,46%, n=25
Ожирение		25,0%, n=4	28,81%, n=17	50,77%, n=33
Патология ЩЖ			5,08%, n=3	24,61%, n=16
Заболевания соединительной ткани		62,5%, n=10	76,27%, n=45	87,7%, n=57
Лекарственное поражение легких		56,25%, n=9	69,49%, n=41	80,0%, n=52
Грипп		68,75%, n=11	81,35%, n=48	92,3%, n=60

Наиболее распространенными заболеваниями верхних дыхательных путей были аллергический ринит и синусит. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания дыхательная недостаточность наблюдалась почти в 100% случаев.

Осложнения в виде легочно-сердечной недостаточности (ЛСН) также наблюдались преимущественно в вышеуказанных группах.

Выявлены сердечно-сосудистые заболевания - гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность (СН) и др.

Заболевания желудочно-кишечного тракта были идентифицированы следующим образом: хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ). ГЭРБ наблюдалась во всех группах, при этом хронический гастрит преобладал в группах средней и тяжелой степени заболевания.

Сопутствующие заболевания, такие как диабет, заболевания щитовидной железы и ожирение, наблюдались во всех группах, причем последнее также было распространено во всех группах. Интересно, что во всех исследуемых группах НИП часто сопровождалась заболеваниями соединительной ткани и лекарственным поражением легких.

У больных НИП по мере нарастания тяжести заболевания наблюдалось снижение функции внешнего дыхания и нарастание обструктивных нарушений легких.

В таблице 7 представлена медикаментозная и немедикаментозная терапия для всех пациентов.

Таблица 7

Виды терапии, назначаемой пациентам

Диагноз		НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65
Частота применения ИГКС		81,25%, n=13	88,13%, n=52	89,23%, n=58
Частота приема ГКС внутрь				87,69%, n=57
Частота внутривенного введения ГКС		25,0%, n=4	86,44%, n=51	90,23%, n=60
Комбинированная частота применения ЛС	Серетид	12,5%, n=2	30,5%, n=18	50,77%, n=33
	Симбикорт	56,25%, n=9	62,71%, n=37	75,38%, n=49
Использование муколитиков		87,5%, n=14	100%, n=59	100%, n=65
Использование бронходилататоров		93,75%, n=15	100%, n=59	100%, n=65

Применение М-холинолитиков				
Использование антибиотиков		12,5%, n=2	30,5%, n=18	50,77%, n=33
Использование цитостатиков		6,25%, n=1	23,73%, n=14	50,77%, n=33
Длительность применения ИГКС	несколько месяцев	75.00%	31,77%	13,29%
	<год	13.00%	11,86%	
	1-3 года	9.00%	18,64%	27,57%
	3-5 лет	3.00%	14,38%	59.14%
Длительность перорального применения ГКС	< год		28,81%	36,9%
	1-3 года		35,59%	41,53%
	3-5 лет		18,64%	100.0%

Терапия назначалась в зависимости от установленного диагноза и тяжести заболевания.

При анализе метода лечения было выявлено, что частота использования ИГКС в группе с НИП составила от 81% до 89%. При этом пероральные кортикостероиды применялись преимущественно в группе с тяжелым течением, а внутривенные в большинстве случаев в вышеуказанной группе и при средней степени тяжести патологии. Во всех исследуемых группах в основном применялись бронхо- и муколитики, а М-холинолитики не применялись вообще.

При наличии инфекции назначается антибактериальная терапия, в основном в случаях средней и тяжелой степени.

Цитостатики назначались в сочетании с системными кортикостероидами, причем частота их введения увеличивалась по мере тяжести патологии.

Было установлено, что 75% пациентов с легкими симптомами принимали ИГКС в течение нескольких месяцев. А в тяжелых случаях 59% пациентов находились на лечении более 5 лет. Пероральные кортикостероиды принимали более 80% пациентов в возрасте до 3 лет в группе средней степени тяжести и все 100% пациентов в группе тяжелой степени в зависимости от тяжести заболевания.

Иммунологические исследования

Метод определения уровня нейтрофильной эластазы

Количественную концентрацию нейтрофильной эластазы в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (БиоХимМак, Москва).

Набор для определения эластазы человека HBT ELISA предназначен для обнаружения свободной и связанной нативной человеческой эластазы в культуральной среде или плазме. Минимальное количество, которое можно обнаружить с помощью этого набора, составляет 0,4 пг/мл, а диапазон измеряемых концентраций - 0,39-25 пг/мл.

Набор HBT Human Elastase ELISA представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ, основанный на сэндвич-методе. Время анализа 3,5 часа.

Для определения уровня нейтрофильной эластазы в сыворотке крови исследуемых групп использовали трехэтапную «сэндвич»-методику (вариант трехфазного иммуноферментного анализа). На первом этапе тестовые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Нейтрофильная эластаза, присутствующая в образцах, связывается с антителами. Затем во время инкубации она реагирует с конъюгатом 1. На третьем этапе этот связанный конъюгат 1 взаимодействует с конъюгатом 2 во время инкубации. С помощью цветной реакции, содержащей стрептавидин-пероксидазу и тетраметилбензидиновый субстрат, было определено количество связанного конъюгата №2. В этом случае интенсивность окраски пропорциональна: чем больше окраска, тем соответственно больше ее количество в образце.

Концентрацию нейтрофильной эластазы в контрольных образцах рассчитывают путем измерения оптической плотности (интенсивности окрашивания) раствора в лунках и на основе соответствующих стандартных образцов известных концентраций.

Метод определения количества интерлейкинов

Концентрацию интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17) в сыворотке крови определяли

методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

«Сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа основан на принципе работы набора «ИФТ-1ИЛ». При реализации этого варианта для ИЛ-1 использовались два моноклональных антитела с различной специфичностью эпитопа. Один из них иммобилизован на твердой фазе (внутренней поверхности лунок), а другой конъюгирован с пероксидазой. ИЛ-1, присутствующий в калибровочных и контрольных образцах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок на первом этапе анализа. Иммобилизованный ИЛ-1 на втором этапе анализа взаимодействует со вторым конъюгатом антитела – пероксидазой. Количество ИЛ-1 в исследуемом образце прямо пропорционально количеству связанного конъюгата.

Во время инкубации с субстратной смесью раствор в лунках изменит цвет. Количество связанных меченых антител прямо пропорционально степени окрашивания. На основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация ИЛ-1 в анализируемых образцах после измерения оптической плотности раствора в лунках.

Принцип действия тест-системы для выявления цитокинов основан на «сэндвич»-методе твердофазного иммуноанализа с использованием в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. В конце исследования, за 10-15 минут до окончания инкубации, готовят раствор субстратно-хромогенной смеси.

Далее лунки планшета промывают трижды, добавляя в каждую лунку по 300 мкл промывочного раствора и 3–5 раз дистиллированную воду, затем встряхивают над раковиной и вынимают. Во все лунки добавляют по 200 мкл раствора смеси субстрата и хромогена. Инкубация проводится в течение 20 минут при комнатной температуре в темноте.

После добавления 50 мкл 1N раствора серной кислоты реакция останавливается. Путем обнуления поглощения в лунках, содержащих неопределяемый стандарт без цитокинов в растворе, результаты, определяющие активность связанной пероксидазы, регистрируются с помощью автоматического

микропланшетного фотометра при длине волны 492 нм.

Метод построения калибровочной кривой или кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации стандартного антигена и исследуемых образцов.

Количественную оценку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Microplate manager», которая позволяет проводить сравнение. Чувствительность метода исследования составляет 5-30 пг/мл.

Статистические методы обработки

Расчет и оценка результатов исследования проводились на компьютере с операционной системой Windows с использованием пакета программ MS Excel (Microsoft), пакета статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и Statistica, 6.0 (Stat Soft). Полученные числовые значения были обработаны с использованием методов вариационной статистики. Независимо от используемого критерия средние значения переменных в таблицах выражены как $M \pm m$ (выборочное среднее $\pm$ выборочная стандартная ошибка). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (p). Значимость различий составляет $p = 0,05; 0,01; 0,001$, достоверность различий составила 95% и более. Для расчета полученных результатов использовалась система единиц СИ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Клинико-лабораторные аспекты неспецифической интерстициальной пневмонии

Изучался анамнез жизни и болезни пациентов с целью выявления факторов риска развития поражения легких.

У близких родственников пациентов был проведен анализ на наличие респираторных заболеваний и аллергологического анамнеза (табл. 8).

У 43,57% пациентов с НИП наблюдалась семейная предрасположенность (61). У 49 (80,32%) пациентов выявлены хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а аллергические заболевания (контактный дерматит, аллергический ринит) – только у 12 близких родственников (19,68%).

Активное курение выявлено у 47,85% пациентов с НИП (n=67). При этом 55 из курильщиков — мужчины, а 12 — женщины.

У пациентов в группе НИП начало заболевания наблюдалось в медианном возрасте 53 года (диапазон от 32 до 73 лет). Легкая степень НИП диагностировалась в среднем в возрасте от 45 до 53 лет, медиана составила 2 года (p=0,001), умеренная степень НПВ диагностировалась в среднем в возрасте от 44 до 54 лет, медиана составила 7 лет (p=0,001), а тяжелая степень НПВ диагностировалась в среднем в возрасте 60 лет (60–73 года).

Таблица 8

Патологическое состояние больных основной группы (n=140)

Патологическое состояние	Количество пациентов	
	абс.	%
Синдром артралгии	65	46.42
Системная склеродермия	37	26.43
Ревматоидный артрит	23	16.43
Систематическая красная волчанка	11	7.85
Несколько патологических состояний	4	2.85

Средний возраст пациентов в группе сравнения составил 49 лет. Средний возраст начала патологий в этой группе составил 53 года.

Более половины пациентов проживали в сельской местности, 12,5% — в городской. 5 (31,25%) с НИПЛТ и 9 (13,85%) с НИПТТ, поражённые проживали в деревнях и в домах с печами. 12 пациентов (20,33%) с НИСТ проживали в вышеуказанных условиях. Треть пациентов отрицали употребление кисломолочных продуктов и контакт с птицами.

В ходе исследования диагноз НИПСТ был поставлен 36 пациентам (25,7% пациентов с НИП). У девяти (6,43%) пациентов наблюдалось подострое течение заболевания. Учитывая отсутствие значимых различий между изучаемыми симптомами в группе больных с НИПСТ, зависимость симптоматики от течения заболевания в зависимости от хроничности процесса не нашла отражения в последующих исследованиях.

У 17 (28,81%) пациентов группы НИП повторно диагностирован НИПЛТ, у 13 (22,03%) пациентов диагноз был установлен впервые.

При изучении причин возникновения НИПСТ установлено, что в большинстве случаев, 44,06% (n=26), обострению заболевания способствовала та или иная инфекция. В 15,25% случаев (n=9) НИПСТ является следствием бронхолегочной пневмонии.

Жалобы и клинические проявления больных основной и группы сравнения в период осмотра представлены в таблице 9. По его словам, во всех группах пациенты жаловались в период недомогания на кашель и одышку. Лишь у части больных с НИПТТ очень быстро формировались изменения фаланг пальцев рук — признаки хронической дыхательной недостаточности, которые у больных выявлялись при первом поступлении в пульмонологическое отделение больницы. У некоторых пациентов наблюдалось снижение массы тела.

Первыми клиническими проявлениями в группе НИП чаще всего были кашель в 90,0% случаев (n=126) и/или одышка в 75,71% (n=106). Повышенная температура тела наблюдалась у 15 (25,42%) пациентов с НИПТТ и у 4 (25,0%) пациентов с НИПЛТ. В период обострения заболевания у 27 (41,54%) больных с НИПТТ наблюдались изменения пястных фаланг пальцев кистей. Потеря массы тела

выявлена у 4 (25,0%) в группе с НИПЛТ, у 16 (27,11%) в группе с НИПСТ и у 22 (33,85%) в группе с НИПТТ.

В период осмотра больные с НИП в основном жаловались на непродуктивный кашель (97,86% (n=137), одышку (98,57% (n=138) и лихорадку (25,0% (n=35). Потеря веса наблюдалась только у 42 (30,0%) пациентов.

Первыми клиническими проявлениями в группе сравнения были кашель и/или одышка. Повышения температуры тела у пациентов не отмечено. В период манифестации заболевания у 4 (13,33%) выявлены признаки хронической дыхательной недостаточности.

Таблица 9

Клинические проявления у больных НИП

Клинические проявления		Основная группа (n=140)			Группа сравнения (n=30)
		НИПЛТ (n=16)	НИПСТ (n=59)	НИПТТ (n=65)	
Первичные проявления					
Кашель	абс.	14	53	59	4
	%	87,5	89.83	90,76	13.33
Одышка	абс.	12	43	51	21
	%	75.0	72.8	78.46	70.0
Потеря веса	абс.	4	16	22	
	%	25.0	27.11	33,85	
Повышение температуры тела	абс.	4	15	13	
	%	25.0	25.42	20.0	
Изменение пальцев рук	абс.	4	22	27	
	%	25.0	37.29	41.54	
Жалобы во время осмотра					
Кашель	абс.	15	57	65	6
	%	93,75	96.6	100.0	20.0
Одышка	абс.	15	58	65	24
	%	93,75	98.3	100.0	80.0
Потеря веса	абс.	4	16	22	
	%	25.0	27.11	33.84	
Повышение температуры тела	абс.	5	16	14	
	%	31.25	27.12	21.54	
Изменение	абс.	6	26	32	4

пальцев рук	%	37,5	44.06	49.23	13.33
-------------	---	------	-------	-------	-------

Примечание: Основные группы и группа сравнения: * $p < 0,001$.

Начальными клиническими проявлениями в основной и группе сравнения (83,33%, $n=25$) были преимущественно непродуктивный кашель и одышка.

Повышение температуры тела чаще наблюдалось в группе больных с НИПЛТ (5) в 31,25% случаев ($p < 0,001$). Только у 32 (49,23%) пациентов с НИПТТ наблюдались изменения в фалангах пальцев кистей. Жалобы на потерю и уменьшение веса были характерны лишь для трети пациентов ($p < 0,01$).

Во время осмотра пациенты основной группы предъявляли жалобы в основном на кашель (97,86% ($n=137$)), одышку (98,57% ($n=138$)) и лихорадку (25,0% ($n=35$)). Жалобы на потерю веса выявлены у 4 (25,0%) пациентов с НИПЛТ, у 16 (27,11%) — с НИПСТ и у 22 (33,85%) — с НИПТТ ($p < 0,01$). В группе сравнения пациенты в основном жаловались на кашель – 6 случаев (20,0%) и одышку – 24 случая (80,0%).

Результаты клинического обследования больных неспецифической интерстициальной пневмонией

Для уточнения клинического обследования больных с НИП учитывались результаты объективной рентгенографии органов грудной клетки, перкуссии и аускультации легких (рисунки 1, 2, 3).

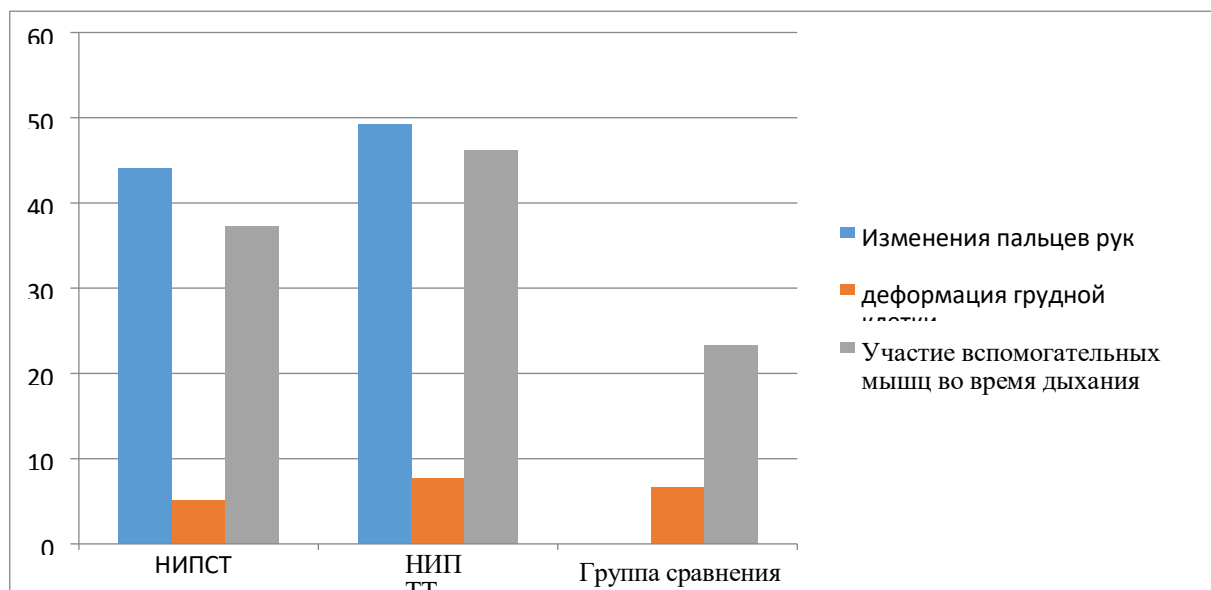


Рис. 1. Данные объективного обследования больных НИП.

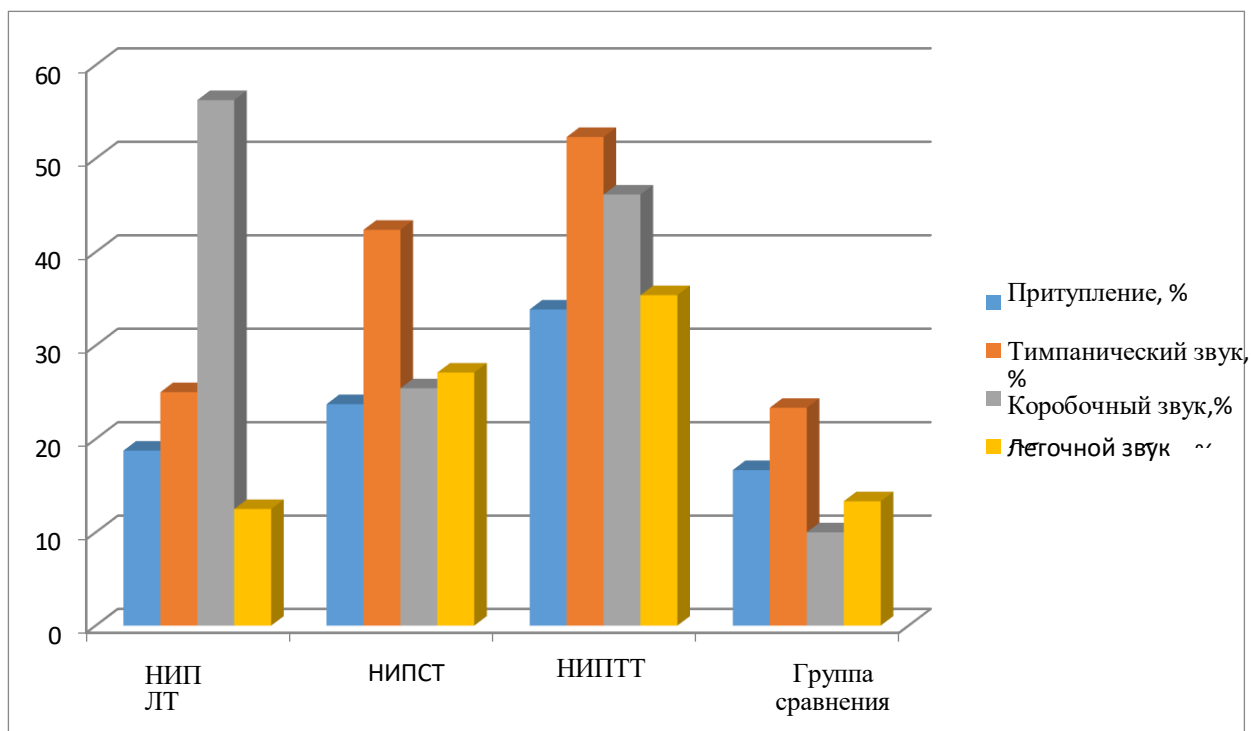


Рис. 2. Типы аускультативных перкуторных звуков у больных с НИП.

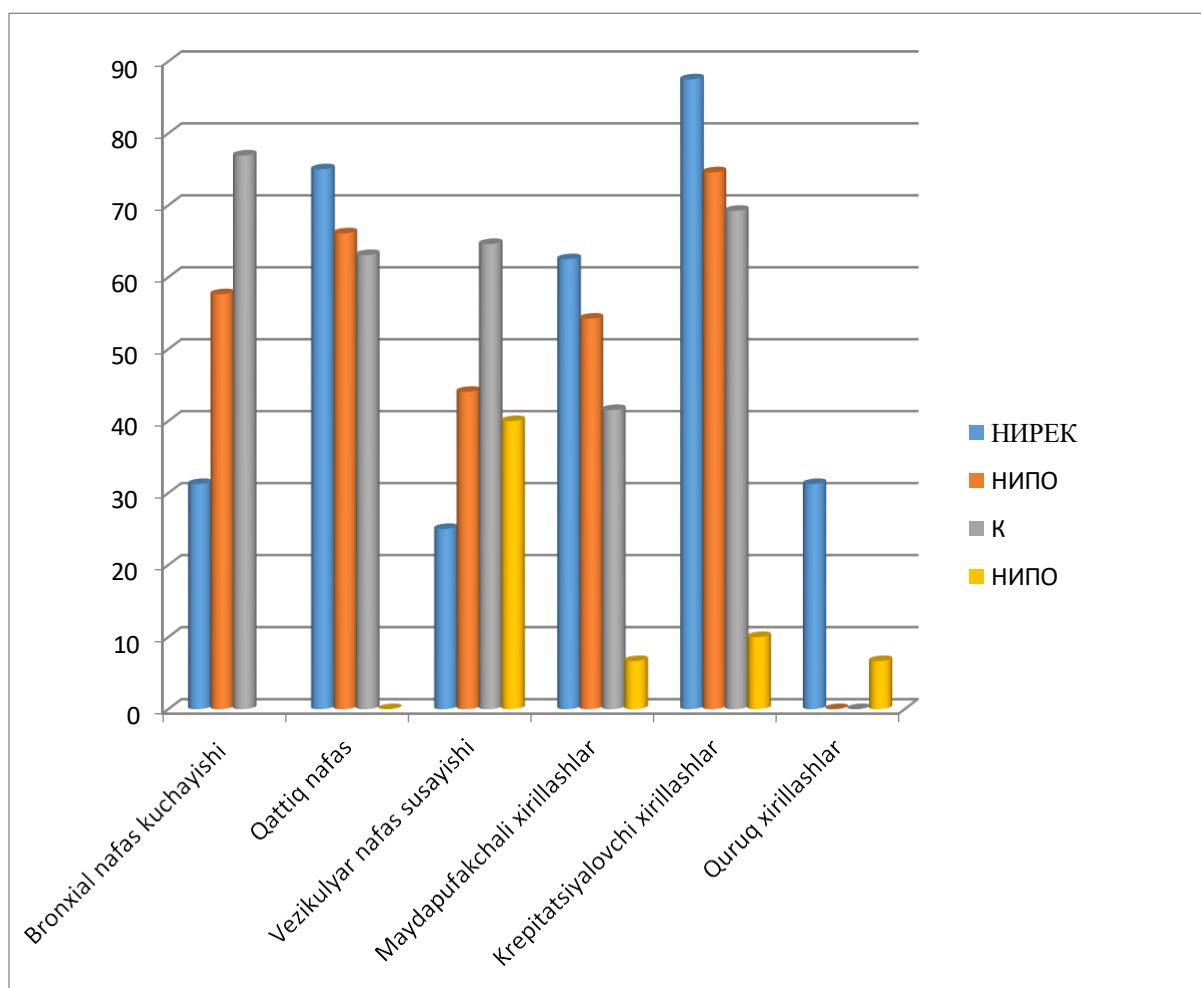


Рис. 3. Признаки аускультативной картины в легких у больных НИП.

Признаки хронической дыхательной недостаточности (пальцы «барабанные палочки», ногти «часовые стекла») наблюдались у 6 пациентов с НИПЛТ, у 26 — с НИПСТ и у 32 — с НИПТТ.

При этом деформация грудной клетки наблюдалась только у 2 пациентов с НИПЛТ, у 3 — с НИПСТ и у 5 — с НИПТТ.

В группе НИПЛТ при перкуссии чаще всего выявлялся коробочный звук, тогда как у пациентов с НИПСТ чаще встречался тимпанический звук, легочные и коробочные звуки были выражены в равной степени, а в группе НИПТТ наблюдался тимпанический характер перкуторного тона.

При аускультации легких у больных с НИПЭК выслушивалось с одинаковой громкостью и меньшей выраженностью везикулярное дыхание, влажные везикулярные и крепитирующие хрипы, у 5 больных — сухие хрипы. В группе НИПСТ часто наблюдаются влажные мелкопузырчатые хрипы при жестком бронхиальном дыхании. У пациентов с НИПТТ отмечались различные степени выраженности жесткого и ослабленного везикулярного дыхания. В группе НИПТТ при аускультации легких сухие хрипы не выслушивались. У 45 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение для планового обследования, выявлены крепитирующие хрипы, у 27 — хрипы с мелкими пузырьками.

При объективном обследовании больных с НИП в 56 (40,0%) случаях выявлено участие вспомогательной мускулатуры в дыхании. В группе сравнения участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания наблюдалось у 7 (23,33%) пациентов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата у 8 (5,71%) пациентов с НИП наблюдалась деформация и/или уплощение грудной клетки, что также наблюдалось у пациентов с НИПСТ и НИПЛТ. В группе сравнения изменения грудной клетки наблюдались только у 2 (6,67%) пациентов.

Признаки хронического процесса («барабанные палочки», «часовые стекла») выявлены лишь в 45,71% (n=64) случаев. У 50% пациентов с НИПТТ (n=32), у 9,38% с НИПЛТ (n=6) и 40,63% с НИПСТ (n=26) (p=0,001).

При перкуссии в основной группе выявлялся тимпанический (45,0%, n=63) или коробочный звук (38,57%, n=54), в то время как в группе сравнения наблюдался тупой (23,33%, n=7) или коробочный звук (10,0%, n=3) перкуторного тона ($p<0,001$). Связь подтверждается коэффициентом корреляции между изучаемыми признаками ($p=0,01$).

При аускультации в основной группе чаще выслушивается бронхиальное, жесткое или ослабленное везикулярное дыхание по сравнению с группой сравнения.

Влажные мелкопузырчатые хрипы чаще встречались у пациентов с НИП по сравнению с контрольной группой (49,29%, n=69) ($p=0,001$). Крепитирующие хрипы выявлялись у большинства пациентов с НИП (73,57%, n=103) ($p=0,001$) и были характерны в основном для пациентов с НИПЛТ ($p=0,001$). Это также подтверждается корреляцией между характером хрипов и клиническим диагнозом ($p<0,01$). Признаки бронхиальной обструкции (сухие хрипы) выслушивались только у пациентов с НИПЛТ (31,25%, n=5) и не были выявлены в других группах.

Так, согласно вышеизложенному, были определены особенности анамнеза, жалоб и результатов объективного обследования больных НИП: влажность в жилых помещениях, наличие ревматических заболеваний; непродуктивный кашель и одышка; в период обострения заболевания отмечается снижение массы тела, изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», изменение ногтей по типу «часовых стекол»; при перкуссии — тимпанический и коробочный звук в легких; усиленное бронхиальное дыхание, жесткое и слабое везикулярное дыхание; при аускультации в легких крепитирующие влажные хрипы с мелко- и средневезикулярным звуком. По приведенным данным у пациентов можно заподозрить интерстициальное заболевание легких.

Результаты исследований показывают, что пациенты с неспецифической интерстициальной пневмонией составляют около 25% всех госпитализированных с патологией легких пациентов.

Клиническая картина протекала по-разному: острые респираторные инфекции под «маской» — 8%, острые бронхиты под «маской» — 13%, хронические бронхиты под «маской» — 23%, вялотекущая пневмония под «маской» — 27%, острая

пневмония под «маской» – 29%. Основными клиническими проявлениями являются кашель без мокроты - 86%, одышка при незначительной физической нагрузке - 78%, субфебрильная температура - 41%. Аускультативные данные скудны. Отмечено усиление бронхиального дыхания – 75% и ослабление везикулярного дыхания – 64%. Крепитирующие хрипы - 67%, влажные хрипы с мелкими и средними пузырьками - 41%.

Лабораторные данные: общий анализ крови - лейкоцитоз 9-10 ($10 \times 9/\text{л}$), сдвиг нейтрофилов влево 15-16%, СОЭ - 14-17 мм/ч. Иммунологическое исследование качественного состава Т- и В-лимфоцитов показывает снижение субпопуляции лимфоцитов - 17-18%. Рентгенологическая картина была следующей: обструктивный бронхит – 47%, прикорневая пневмония – 35%, двусторонняя пневмония – 18%. При компьютерной томографии выявлено: деформирующие бронхитические изменения с пневмофиброзом – 31%, изменения по типу «матового стекла» – 37%, картина перибронхиальной инфильтрации с очаговым уплотнением легочной ткани – 32%.

Изменения функции внешнего дыхания при спирографии регистрировались следующим образом: рестриктивные нарушения - 42%⁰⁰, нарушения смешанного типа - 34%⁰⁰, смешанный тип с преобладанием рестрикции - 24%. При госпитализации клинических и спирографических признаков бронхиальной обструкции не выявлено, однако выявлены спирографически выраженные рестриктивные нарушения, т.е. объемные показатели.

Таким образом, неспецифическая интерстициальная пневмония характеризуется разнообразным клиническим течением. Клиническое течение патологии во многом зависит от состояния реактивности и тяжести заболевания организма. При этом основным клиническим проявлением заболевания у 86% был кашель с мокротой, а у 34% наблюдались упорные рецидивирующие эпизоды. У многих пациентов наблюдается снижение иммунитета.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об увеличении числа больных с интерстициальными заболеваниями легких, для которых характерно преобладание одышки, слабости, кашля и т.д.. Клинически это проявляется

вариабельным течением заболевания с частыми рецидивами.

Также были проанализированы показатели общего анализа крови во всех группах больных НИП, а также в обследованных сравнительных группах (табл. 10).

Таблица 10

Результаты общего анализа крови

Диагноз	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65	ГБ и ИБС	Здоровые
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,84 $\pm$ 0,41	3,65 $\pm$ 0,20	3,61 $\pm$ 0,21	3,78 $\pm$ 0,04	4,54 $\pm$ 0,50
Гемоглобин, г/л	110,93 $\pm$ 3,70	110,74 $\pm$ 2,33	110,55 $\pm$ 1,58	109,33 $\pm$ 1,69	139,54 $\pm$ 13,35
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	242,70 $\pm$ 49,05	273,58 $\pm$ 63,47	275,38 $\pm$ 26,19	235,95 $\pm$ 64,24	236,33 $\pm$ 41,83
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,49 $\pm$ 0,66	6,97 $\pm$ 0,24	6,85 $\pm$ 0,24	6,20 $\pm$ 0,13	6,01 $\pm$ 1,12
Нейтрофилы, %	75,85 $\pm$ 10,87	63,16 $\pm$ 12,15	54,22 $\pm$ 8,63	56,28 $\pm$ 10,03	54,86 $\pm$ 7,64
Эозинофилы, %	3,5 $\pm$ 0,46	3,25 $\pm$ 0,25	3,0 $\pm$ 0,20	1,6 $\pm$ 0,15	1,44[1,0; 2,1]
Лимфоциты, %	3,78 $\pm$ 0,59	3,55 $\pm$ 0,30	3,5 $\pm$ 0,22	1,9 $\pm$ 0,25	35,14 $\pm$ 7,07
Моноциты, %	21,35 $\pm$ 0,70	21,06 $\pm$ 0,61	20,43 $\pm$ 1,35	24,43 $\pm$ 0,92	7,16 $\pm$ 2,33
Базофилы, %	0,68 $\pm$ 0,48	0,49 $\pm$ 0,38	0,23 $\pm$ 0,14	0,71 $\pm$ 0,51	0,83 $\pm$ 0,62

Примечание: для вариантов, описываемых нормальным распределением, показаны среднее значение и стандартное отклонение ($M + \sigma$); для вариантов, описываемых отличающихся распределением, показаны медианы и межквартильные размахи.

Обнаружен лейкоцитоз, относительный нейтрофилез, что обусловлено внутривенной и пероральной терапией кортикостероидами и воспалительным процессом. По остальным показателям общего анализа крови отклонений в обследованных группах не выявлено.

Клеточный состав мокроты у больных НИП

Цитологическое исследование мокроты проводилось всем больным с мокротой, содержащей НПВ (табл. 11).

Таблица 11

Клеточный состав мокроты у больных НИП

Клетки мокроты, %	Диагноз		
	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65

Макрофаги		23,54±4,34	22,38±11,12	20,32±9,13
Нейтрофилы		36,23±8,12	34,65±11,08	31,65±8,40
Эозинофилы		23,8±1,28	23,0±2,84	20,0±4,21
Эпителий		23,43±1,23	22,12±1,85	20,73 ±5,04
Лимфоциты		11,42±3,22	9,32±3,07	8,43±3,48
Моноциты		2,52±4,43	2,35±1,14	2,21±4,64
Уровни воспаления	1	22.22%	16.39%	5.0%
	2	33,33%	33,78%	35.0%
	3	44.44%	49,83%	60.0%

Примечание: для вариантов, описываемых нормальным распределением, показаны среднее значение и стандартное отклонение ($M + \sigma$).

В группах пациентов с легкой и средней степенью тяжести НИП был выявлен более высокий уровень эозинофилии мокроты по сравнению с другими. По данным цитологической характеристики мокроты воспалительный процесс носил умеренный характер.

Элементы клеточного состава мокроты у больных НП представлены в таблице 12.

Таблица 12

Элементы клеточного состава мокроты

Элементы мокроты	НИПЛТ N=16	НИПСТ N=59	НИПТТ N=65
Эпителий	7	7	5
Макрофаги	24.3	22.6	19
Нейтрофилы	45.6	42.2	35.7
Эозинофилы	17	13	8
Лимфоциты	14.9	9.2	8.3
Моноциты	6.1	1.9	1.6

При сравнении процентного содержания эпителия в мокроте у пациентов всех групп с НИП существенных различий не выявлено. Примерно то же самое наблюдается и в отношении доли макрофагов в мокроте. Обращает на себя внимание одностороннее распределение эпителия и макрофагов в мокроте во всех группах больных НИП.

При сравнении процентного содержания нейтрофилов в мокроте состав этих

клеток у больных НИПЛТ и НИПСТ был выше, чем у больных НИПТТ. Было обнаружено, что количество эозинофилов в мокроте было значительно выше у больных с НИПЛТ, чем у больных с НИПСТ и НИПТТ. Обращает на себя внимание неоднородное распределение нейтрофилов и эозинофилов в мокроте во всех группах больных НИП.

Процент лимфоцитов у больных НИПЛТ достоверно выше, чем у больных НИПТТ. Состав лимфоцитов в мокроте больных НИПСТ и НИПТТ статистически не отличается. Аналогичные данные были получены для моноцитов. Процент моноцитов у пациентов с НИПЛТ был значительно выше, чем у пациентов с НИПТТ, причем эта разница наблюдалась при сравнении групп с НИПСТ. Процент лимфоцитов и моноцитов в мокроте был выше у пациентов с НИПСТ, чем у пациентов с НИПТТ.

Таким образом, состав эпителия, макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в группах больных НИПСТ и НИПТТ достоверно не отличался друг от друга. Для больных НИПЛТ и НИПСТ характерен самый высокий процент эозинофилов в мокроте по сравнению с другими. У пациентов с НИПТТ наблюдались самые низкие уровни эпителия, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов по сравнению с цитогаммой мокроты других обследованных групп.

Была обнаружена прямая корреляция между процентом эозинофилов в мокроте и их количеством в периферической крови. Эозинофилы, вероятно, регулируются на системном уровне. Результаты сравнения процентного содержания нейтрофилов в мокроте и периферической крови у обследованных групп больных статистически не различались.

Распределение НИП по группам в соответствии с клинико-патогенетическими подгруппами представлено в таблице 13.

Таблица 13

Распределение НИП по клинико-патогенетическим подгруппам.

Клинико-патогенетические подгруппы	Диагноз		
	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65

Клеточный	56,25%, n=9	6,78%, n=4	4,62%, n=3
Фиброзный	25,0%, n=4	45,76%, n=27	46,15%, n=30
Смешанный	18,75%, n=3	47,46%, n=28	49,23%, n=32

Как видно из таблицы 13, в клеточной подгруппе зафиксировано легкое течение НИП, тогда как в фиброзной и смешанной группах преобладала умеренная и тяжелая патология.

Выявлена значимая отрицательная корреляция между процентным содержанием нейтрофилов в мокроте больных НИПСТ и ФЖЕЛ1. Но существует прямая связь между процентом макрофагов и ФЖЕЛ1. Таким образом, у больных НИПСТ наблюдается недостаточная нейтрофильная защита, что проявляется нарушением функции легких, приводящим к увеличению процента нейтрофилов в мокроте, сопровождающемуся снижением бронхиальной проницаемости. У пациентов в группе НИПСТ наблюдалось повышенное количество макрофагов в мокроте, что указывало на их защитную функцию, поскольку также было отмечено повышение ФЖЕЛ1.

Были проанализированы клетки мокроты и их связывания с СОЭ. У пациентов с НИПСТ обнаружены положительные корреляции между СОЭ и нейтрофилами мокроты. Высокое количество нейтрофилов связано с высокой СОЭ, и существует значительная отрицательная корреляция между СОЭ и содержанием макрофагов в мокроте — более высокое количество макрофагов имеет более низкую СОЭ. Различное соотношение нейтрофилов и макрофагов в мокроте и СОЭ обусловлено участием этих клеток в формировании и разрешении воспаления в дыхательных путях. На ранних стадиях воспаления преобладает макрофагальный механизм, поэтому существенного увеличения СОЭ не наблюдается. Преобладание нейтрофильного механизма воспаления сопровождается увеличением СОЭ.

Наличие и степень воспаления в цитограмме мокроты у больных НИП

Была оценена степень воспаления по данным спонтанной цитограммы мокроты у больных с НИПЛТ (16 больных), НИПСТ (59 больных) и НИПТТ (65 больных). Для оценки степени воспаления учитывалось низкое, среднее и высокое количество клеток (рисунок 3.4).

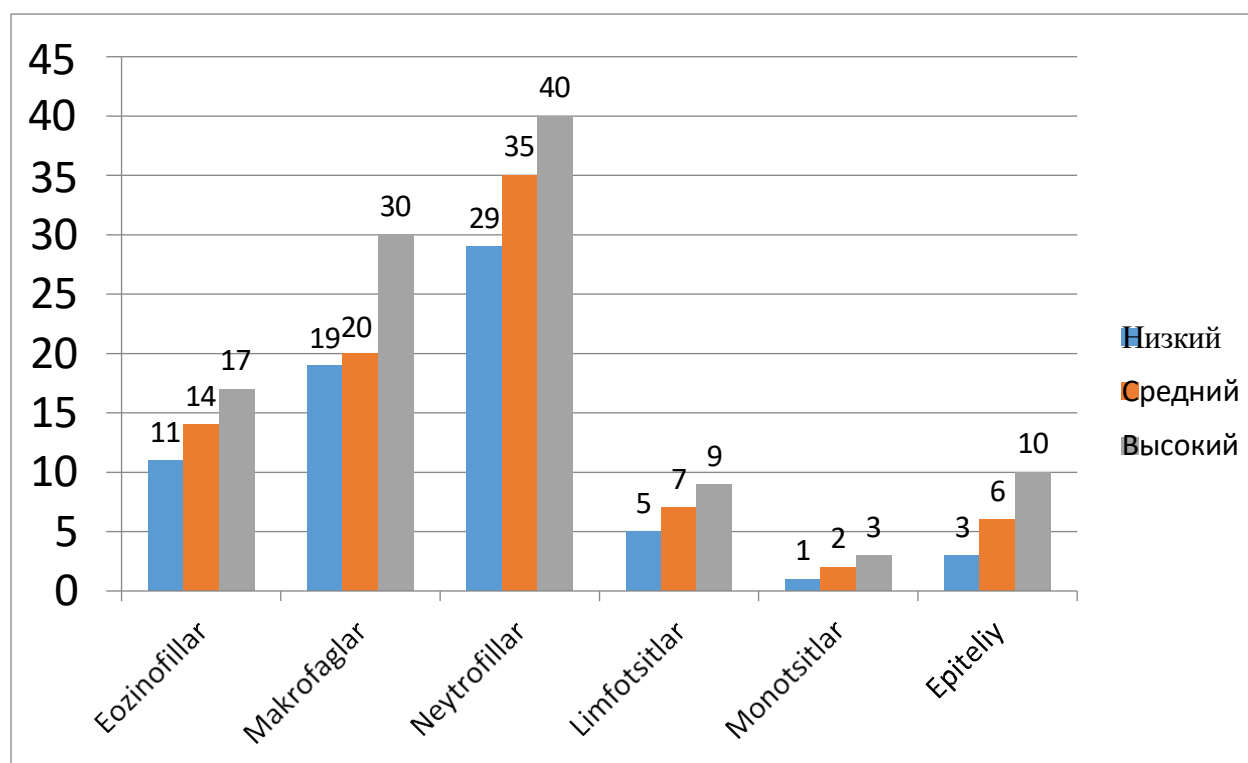


Рис. 4. Условные степени количества клеточного состава мокроты в %.

В таблице 14 представлены уровни воспаления у пациентов с НИП на основе цитологического исследования мокроты.

Таблица 14

Распределение уровней воспаления по данным цитологии мокроты больных НИП

Показатель	Низкий	Середина	Высокий
НИПЛТ	9	18	73
НИПСТ	9	52	39
НИПТТ	34	44	22

У пациентов с НИПТТ наблюдается умеренная распространенность воспаления. Более выраженное воспаление наблюдалось у пациентов с НИПСТ. У пациентов с НИПЛТ наблюдалось более выраженное воспаление, что объясняется острым воспалительным процессом, в отличие от пациентов других групп, у которых преобладало хроническое воспаление.

Степень воспаления анализировали путем цитологического исследования мокроты у больных НИП.

В группе больных с НИПТТ отмечена невыраженная степень воспаления, в группе с НИПСТ – умеренное воспаление, а в группе с НИПЛТ – выраженное воспаление (таблица 15).

Таблица 15

Показатели воспаления у пациентов с НИП

Показатель	НИПЛТ n=16	НИПСТ n=59	НИПТТ n=65
Степень выраженного воспаления	36	33	31
Степень умеренного воспаления	35	33	32

В таблице показан средний уровень воспаления (умеренный) в мокроте, а также проведено сравнение количества нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови (табл. 16).

Таблица 16

**Количество нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови у больных
НИП при умеренном воспалении мокроты**

Умеренное воспаление		
Обследованные	Нейтрофилы	Эозинофилы
	M±m	M±m
НИПЛТ	8,76±3,76	0,12±0,03
НИПСТ	7,14±2,54	0,05±0,01
НИПТТ	6,75±3,45	0,02±0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения (M + σ).

У больных НИПЛТ с умеренной степенью воспаления мокроты абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови соответствует уровню воспаления. Но по сравнению с НИПТТ он достоверно выше. Количество эозинофилов в

периферической крови у больных НИПЛТ достоверно выше, чем у больных НИПТТ.

У больных НИП с выраженной степенью воспаления сравнивали уровень нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови, количество нейтрофильной эластазы и цитологию мокроты (табл. 17).

Таблица 17

Количество нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови у пациентов с НИП при тяжелом воспалении мокроты

Обследованные	Выраженное воспаление	
	Нейтрофилы	Эозинофилы
	$M \pm m$	$M \pm m$
НИПЛТ	$8,26 \pm 3,76$	$0,25 \pm 0,07$
НИПСТ	$7,64 \pm 2,54$	$0,05 \pm 0,02$
НИПТТ	$6,15 \pm 3,45$	$0,10 \pm 0,01$

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

У пациентов с НИПЛТ с выраженным воспалением наблюдается более высокое абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови, а также более высокое количество эозинофилов по сравнению с пациентами с НИПСТ с той же степенью воспаления.

Распределение больных по типу мокроты.

По результатам цитологического исследования мокроты больных, были разделены на 4 типа: эозинофильный ($n=34$), нейтрофильный ($n=36$), смешанный ($n=32$) и мелкогранулоцитарный ($n=38$). Разработаны условные границы видов (рис. 5).

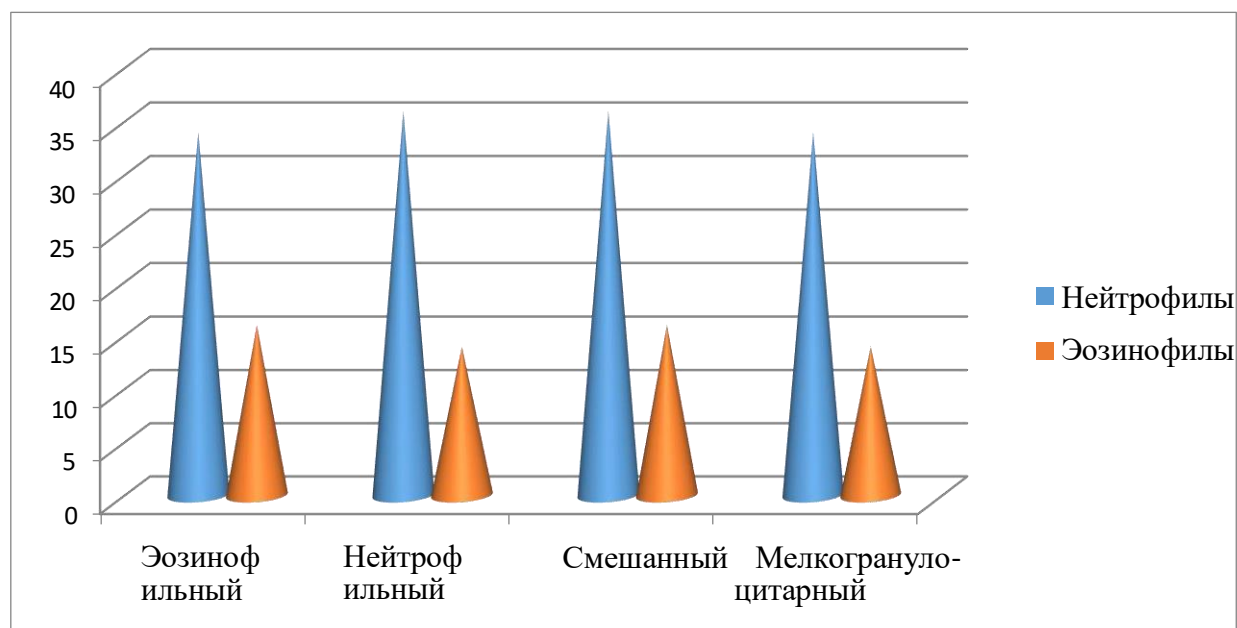


Рис. 5. Условные границы фенотипов мокроты у больных

У пациентов с НИПЭК чаще встречались эозинофильный (48,4%) и смешанный (47,1%) типы мокроты. У больных с НИПЭК эозинофильный тип встречался в 3 раза реже, чем у больных с НИПЭК (16,1%). У больных с НППР преобладал нейтрофильный тип (54,7%), а у больных с НППР он встречался в 4 раза реже (таблица 18).

Таблица 18

Условные границы фенотипов мокроты у больных

Фенотипы	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65
Эозинофильный	48,4%	35,5%	16.1%
Нейтрофильный	17.0%	28,3%	54,7%
Смешанный	47,1%	29,9%	23.0%
Мелкогранулоцитарный	30,3%	30,3%	39,4%

Мелкогранулоцитарный тип встречался с одинаковой частотой у больных с НИПЛТ и НИПСТ, с преобладанием у больных с НИПТТ (39,4%). Пациенты с НИПСТ занимают промежуточное положение между пациентами с НИПЛТ и НИПТТ по эозинофильному, нейтрофильному и смешанному фенотипов.

Таким образом, зафиксированы результаты дифференциации нейтрофильного и эозинофильного характера и выраженности воспаления у разных групп больных.

Определены уровни воспаления в разных группах – невыраженное, умеренное, выраженное.

Отмечены результаты, различающие стадии воспаления: на ранних стадиях воспаления, когда еще нет существенного повышения СОЭ, преобладает макрофагальный механизм защиты (отмечается достоверная отрицательная корреляция между количеством макрофагов в мокроте и СОЭ). В дальнейшем, по мере развития динамики воспаления, начинает доминировать нейтрофильный механизм защиты, что сопровождается увеличением СОЭ (положительная корреляция между СОЭ и процентом нейтрофилов в мокроте).

Нейтрофильная эластаза, фагоцитарная активность лейкоцитов и показатели функции внешнего дыхания во всех обследованных группах

В таблице 19. приведен уровень ФЖЕЛ1 в группах пациентов.

Таблица 19

Уровни ФЖЕЛ1 в обследованных группах пациентов.

Показатель ФВД	НИПЛТ	НИПСТ	НИПТТ
ФЖЕЛ1	75,23±1,69	74,61±1,01	70,68±3,76

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

У пациентов с НИПЛТ уровень ФЖЕЛ1 был в пределах нормы. Наиболее выраженные проявления выявлены у больных с НИПСТ и НИПТТ. У всех пациентов был проведен сравнительный анализ параметров ФВД. Возможно, более низкий показатель в этих группах обусловлен более выраженным отеком слизистой оболочки бронхов, что влияет на бронхиальную проходимость.

Проведен корреляционный анализ с параметрами, характеризующими функциональное состояние нейтрофилов у больных НИП, а также с показателями функции внешнего дыхания (табл. 20).

Таблица 20

Сравнительный анализ показателей ФЖЕЛ1 у больных НИП.

Показатель	Нейтрофилы	Нейтрофильная эластаза	Фагоцитарная активность лейкоцитов
ПОС50			

ПОС75			0,381***
СОС25-75			
ФЖЕЛ1 /СОС	-0,361***		

Примечание: Приведены практически важные корреляции:

*Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,001$;

**Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,01$;

*** Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,05$.

У больных с НИПЛТ выявлена отрицательная корреляционная связь между повышением содержания нейтрофилов в периферической крови и ТИФ, а также уровня эластазы со скоростными показателями спирометрии (ПОС50, СОС25-75). Это подтверждает отрицательную корреляцию между выраженностью воспаления и бронхиальной проходимость. Фагоцитарная активность лейкоцитов и положительная корреляция была обнаружена между ПОС75. Таким образом, у больных НИПЛТ повышение фагоцитарной активности сопровождается предотвращением развития обструкции на уровне нижних бронхов, а повышение уровня нейтрофилов в периферической крови свидетельствует о нарушении функции легких.

Установлена отрицательная корреляция между фагоцитарной активностью лейкоцитов и ТИФ у больных НИСТ.

У больных с НИПТТ, по сравнению с другими группами больных, была характерна положительная корреляция только нейтрофильной эластазы с показателями функции внешнего дыхания. Возможно, что избыточная продукция нейтрофильной эластазы, ингибирование нейтрофильной эластазы и предотвращение ремоделирования бронхов, развития фиброза и повреждения легких сопровождаются улучшением функции легких (таблица 21).

Таблица 21

Анализ показателей ФЖЕЛ1 с параметрами, характеризующими функциональное состояние нейтрофилов у больных НИПТТ.

Показатель	Нейтрофилы	Нейтрофильная эластаза	Фагоцитарная активность лейкоцитов
ФЖЕЛ1 %			
ФЖЕЛ 1 %#			
ПОС%			
ПОС 50%			
ПОС 50%#			
ПОС 75%		-0,318***	

ПОС 75%#			
СОС 25-75%			
СОС 25-75%#			
ФВЖЕЛ1 /O'TS %		-0,337***	
ФВЖЕЛ 1 /O'TS% #		-0,324***	
ФВЖЕЛ 1/O'TS% факт			

- измерение проводилось после ингаляции
бронходилататора;

Примечание: Приведены практически важные соотношения:

*Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,001$;

**Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,01$;

*** Статистически значимая корреляция на уровне $p < 0,05$.

У пациентов с НИПТТ наблюдались многочисленные отрицательные корреляции между уровнем нейтрофильной эластазы и параметрами функции внешнего дыхания. Повышение уровня нейтрофильной эластазы отрицательно влияет на показатели, характеризующие состояние бронхиальной проходимости и скорость ФВД, связаны с процессами, которые на это указывают, приводя к существенным изменениям клинической картины и спирометрии у этой группы пациентов. Полученные результаты позволяют рассматривать нейтрофильную эластазу как диагностический маркер развития активности хронического воспаления и нарушений проводимости бронхов. Увеличение количества нейтрофилов в периферической крови и их фагоцитарной активности, нейтрофильной эластазы, в сочетании с пониженной проходимостью бронхов и показателями скорости спирограммы.

Таким образом, полученные корреляционные связи позволяют рассматривать нейтрофильную эластазу у больных НИПЛТ, фагоцитарную активность у больных НИПСТ и нейтрофильную эластазу у больных НИПТТ в качестве диагностических маркеров и показателей скорости развития нарушений бронхиальной проходимости. Обращает на себя внимание значимая корреляция нейтрофильной эластазы, фагоцитарной активности с дыхательной функцией лейкоцитов у больных НИПТТ, а также отсутствие обратных результатов корреляционного анализа по сравнению с другими больными.

Так, наиболее высокие значения СОЭ были выявлены у больных с НИПЛТ, у которых также преобладал лейкоцитоз периферической крови. Выявлена

достоверная положительная корреляция между нейтрофильной эластазой и количеством лейкоцитов периферической крови у больных НИП. У пациентов с НИПСТ наблюдается положительная корреляция между нейтрофильной эластазой и СОЭ. У всех обследованных больных выявлены различные статистически значимые корреляционные связи между цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, IFN- γ , TNF- α) и показателями, характеризующими функциональное состояние нейтрофилов, что подтверждает значимую роль цитокинов в формировании патологического процесса у больных НИПТТ.

У больных НИПЛТ выявлено, что увеличение количества нейтрофилов периферической крови и уровня нейтрофильной эластазы оказывает отрицательное влияние на данные спирометрии (ПОС50, СОС25-75) и показатели бронхиальной обструкции (ФВЖЕЛ/СОС% факт). Была обнаружена положительная корреляция между фагоцитарной активностью лейкоцитов и ПОС75 (% прогнозируемого бронходилататора). В группе с НИПСТ выявлена отрицательная корреляционная связь между фагоцитарной активностью лейкоцитов и показателем, характеризующим нарушение бронхиальной проходимости (ФВЖЕЛ/СОС% факт) у больных бронхиальной астмой. У пациентов с НИПТТ наблюдалась положительная корреляция между нейтрофильной эластазой и ФВД по сравнению с другими группами пациентов.

В заключение, были выявлены различные достоверные положительные ассоциации маркеров системного воспаления с показателями, характеризующими функциональное состояние нейтрофилов. Во всех обследованных группах наблюдалась достоверная корреляция цитокинов с нейтрофилами, нейтрофильной эластазой и фагоцитарной активностью лейкоцитов, что свидетельствует о несомненном участии цитокинов в развитии заболевания.

Корреляция полученных показателей нейтрофилов, нейтрофильной эластазы и фагоцитарной активности лейкоцитов с показателями ФВД позволяет рассматривать их уровни в качестве диагностических маркеров и индикаторов скорости развития нарушений бронхиальной проходимости.

3.2. Результаты лучевой диагностики и спирометрии при неспецифической интерстициальной пневмонии

Для уточнения диагноза и характеристики изменений в легких всем пациентам была проведена рентгенография органов грудной клетки (РОГК). В исследуемых группах были выявлены: а) воздушность легочной ткани, эмфизема; б) маловоздушные и безвоздушные места (ателектаз); г) усиление сосудисто-стромального рисунка; д) усиление легочного рисунка из-за перибронхиальных наложений; е) деформация легочного рисунка; г) очаговые, инфильтрационные уплотнения; з) очаги пневмофиброза, пневмосклероза.

Результаты рентгенографии грудной клетки пациентов представлены в таблице 22.

Таблица 21

Рентгенологические проявления у пациентов с НИП при рентгенографии грудной клетки

Рентгенологические проявления	Основная (n=140)			Сравнения (ГБ ИБС)
	НИПЛТ (n=16)	НИПСТ (n=59)	НИПТТ (n=65)	

воздушность легочной ткани	абс.	9	34	38	3
	%	56.25	57.62	58.46	10.0
места увеличения воздушности	абс.	6	20	19	2
	%	37,5	33.9	29.23	6.7
места уменьшения воздушности	абс.	4	34	39	2
	%	25.0	57.62	60.0	6.7
очаговые инфильтративные утолщения	абс.	3	15	18	4
	%	18.75	25.42	27.69	13.33*
Усиление легочного (сосудисто- интерстициальная) рисунка	абс.	14	56	65	4
	%	87,5	94.91	100.0	13.33**
перибронхиальные наложения	абс.	2	9	11	2
	%	12.5	15.25	16.92	6.7
очаги пневмосклероз, пневмофиброз	абс.	11	29	33	7
	%	43,75	49.15	50.77	23.33
Плевральные осложнения	абс.	2	9	11	4
	%	12.5	15.25	16.92	13.33
Расширение загрудинного пространства из-за правой половины сердца	абс.	1	5	6	10
	%	6.25	8.47	9.23	33.33

Примечание: Основная группа и группа сравнения: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$

В основной группе у 14 пациентов с НИПЛТ наблюдалось усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка (рис. 6).

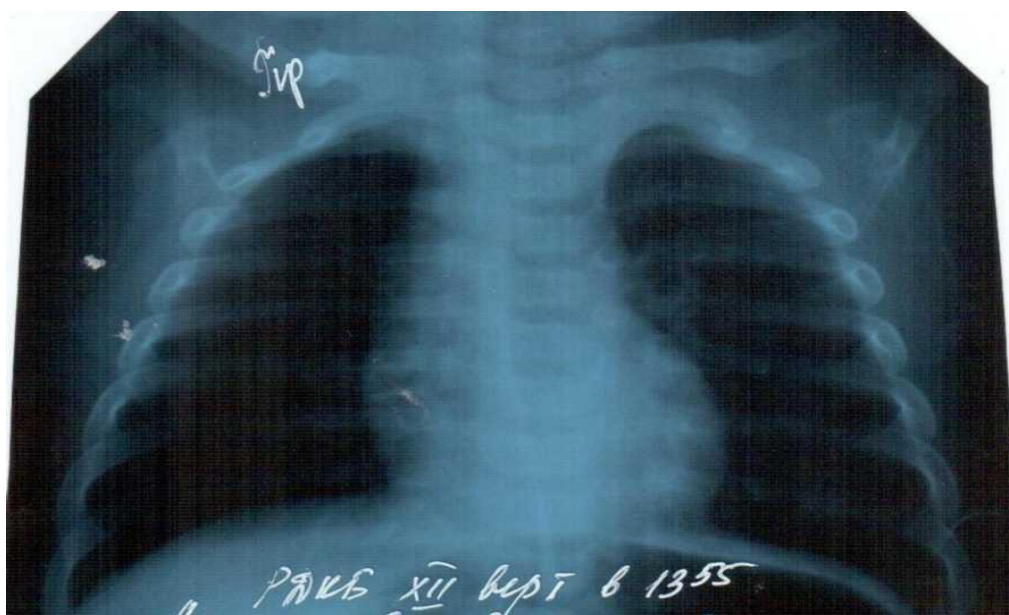


Рис. 6. - Рентгенограмма легких пациента с НИПЛТ, 55 лет.

У пациентов с НИПЛТ в основном выявлены следующие изменения: отек легких (9), места увеличения (6) и уменьшения воздушности (4), перибронхиальные наложения (2) и очаги пневмосклероза (11). Небольшие очаговые уплотнения в легких наблюдались только у 3 пациентов.

У пациентов с НИПСТ (n=56) на рентгенограммах легких отмечено усиление легочного (сосудисто-мезенхимального) рисунка. Нарушение легочного рисунка было отмечено только у 14 пациентов, а отек легких — у 34. У 15 больных с НИПСТ во внутренних отделах легких выявлены очаговые тени (малые очаговые уплотнения). При этом чередовались участки легкого с повышенной (n=20) и пониженной (n=34) воздушностью. (рис. 7). Перибронхиальные наложения отмечены в 9 случаях. У 9 пациентов также наблюдались плевральные осложнения, а у 5 — расширение правой половины сердца.

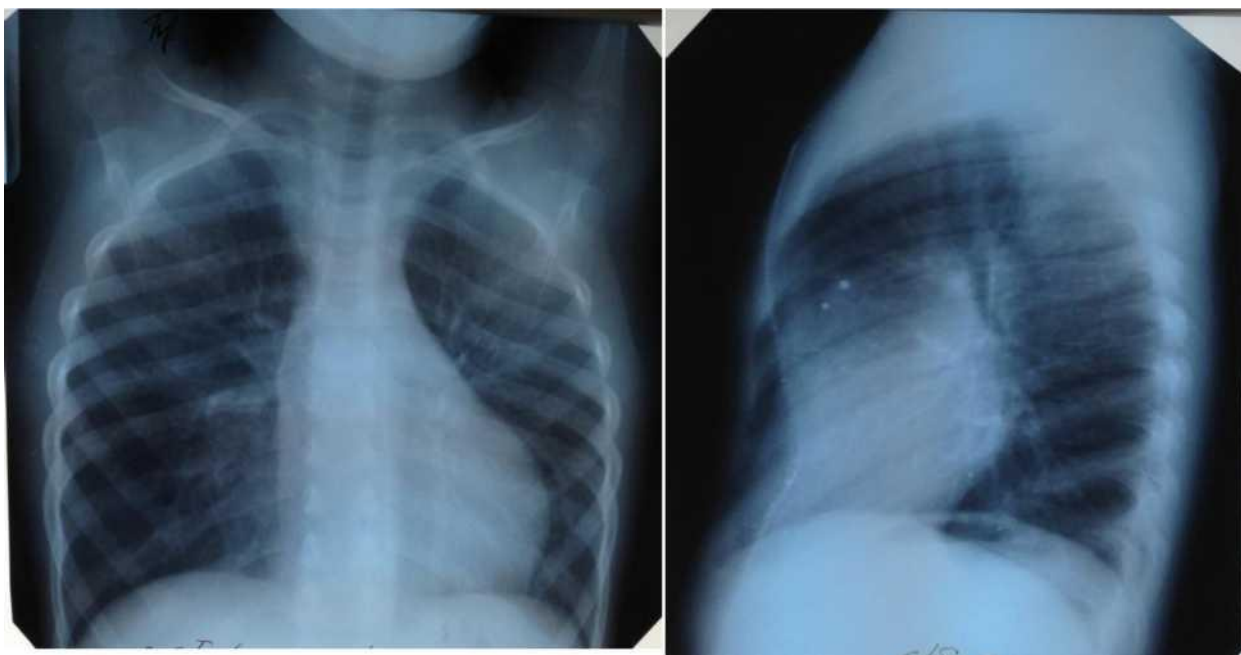


Рис. 3.7. - Рентгенограмма больного Б. с НИПСТ, 64 лет, в прямой и боковой проекции.

В отличие от рентгенологических данных у пациентов с НИПСТ, рентгенограммы грудной клетки у пациентов с НИПТТ выявили перибронхиальные наложения (n=11) и очаги пневмофиброза/пневмосклероза (n=33). У всех больных НИПТТ (n=65) наблюдалось ухудшение легочного рисунка, вплоть до деформации. У 38 больных выявлен воздушный отек легочной ткани.

По результатам рентгенологического исследования, у 96,43% (n=135) больных НПВ наблюдалось усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка, в 29,17% случаев — его деформация, у 81 пациента (57,85%) — отек легочной ткани. Очаги пневмофиброза и пневмосклероза выявлены в 73 случаях (52,14%), очагообразные тени (малой очаговой интенсивности) во внутренних зонах легких — в 25,71% (n=36), чаще всего в группах НИПСТ и НИПТТ. У пациентов группы НИП участки повышенной воздушности легких выявлены в 32,14% случаев (n=45), а участки пониженной воздушности — в 55,0% (n=77).

На рентгенограммах органов грудной клетки больных ГБ и ИБС усиление легочного (сосудисто-интерстициальной) рисунка наблюдалось у 4 (13,33%) пациентов. На рентгенограммах выявлены следующие изменения: очагово-инфильтративные тени у 4 (13,3%) пациентов, отек легких (10,0%, n=3), перибронхиальные наложения (6,7%, n=2), очаги пневмофиброза/пневмосклероза (23,33%, n=7). Плевральные осложнения в виде междольковой плевральной реакции выявлены у 4 (13,33%) больных. В 10 случаях (33,3%) наблюдалось увеличение сердца за счет правых отделов.

При сравнении изменений рентгенограмм у больных ГБ и ИБС в группе сравнения (n=30) и больных с НИПЛТ выявлено, что их различия относительные. У пациентов с НИПСТ (n=56) и НИПТТ (n=65) достоверно чаще (86,42%, n=121) наблюдалось усиление сосудисто-мезенхимального рисунка ($p=0,001$) и очагов пневмофиброза (49,15%, n=29 и 50,77%, n=33 соответственно) ($p<0,01$) по сравнению с пациентами с НИПЛТ (n=14) и группой сравнения (13,33%, n=4). Инфильтративные тени также были более выражены в вышеуказанных группах ($p=0,001$).

Таким образом, по результатам традиционной рентгенографии органов грудной клетки у больных с НИП наблюдалось большее нарастание легочных (сосудисто-интерстициальных) изменений по сравнению с группами НИПЛТ и сравнения ($p=0,01$). Очаговые тени характерны для больных с НИПСТ и НИПТТ ($p<0,001$), а зависимость от нозологической формы подтверждается корреляционной связью между ними ($p<0,001$).

Лишь у больных с НИПЛТ реже выявлялись небольшие очаговые уплотнения во внутренних отделах легких.

У пациентов группы НИП усиление мест воздушности в легких были выявлены в 32,14% случаев (n=45), что встречалось чаще, чем в группе сравнения (6,7%, n=2). Уменьшение мест воздушности наблюдались у 77 (55,0%) пациентов в группах НИП и только в 6,7% случаев (n=2) в группе сравнения.

Плевральные осложнения отмечены в 2 случаях (15,7%) в группах с НИП и в 13,33% у больных ГБ и ИБС.

Очаги пневмосклероза выявлены у 73 (52,14%) больных основных групп, что больше, чем в группе сравнения (23,33%, n=7).

Исходя из вышеизложенного, рентгенография органов грудной клетки позволяет заподозрить интерстициальное заболевание легких, но затрудняет определение нозологического типа в группе НИП.

Результаты высокоразрешающей компьютерной томографии ОГК у пациентов с НИП

С целью определения патологических изменений в легких, их размеров и прогрессирования больным проводилась высокоразрешающая компьютерная томография (КТВР) органов грудной клетки.

По результатам исследования в легких выявлены: а) участки матового стекла; б) мезенхимальный, бронхоальвеолярный, плевропневмонический тип инфильтрации; г) сегментарный, субсегментарный ателектаз; д) буллезная, панацинарная, центральнодолевая, парасептальная эмфизема; е) Y-образная форма дистальных бронхиол; ж) бронхоэктазы, бронхиолоэктазы; з) перибронховаскулярные наложения; и) усиление меж- и внутридолькового интерстиция; к) пневмофиброзные, пневмосклеротические изменения.

Очевидно, с учетом возраста больных, результаты КТВР ОГК у больных НИПЛТ представлены в таблице 23, из которой видно, что у большинства больных НИПЛТ (n=13) выявлялись диффузные участки «матового стекла», инфильтрация легочной ткани по интерстициальному типу. Зоны эмфизематозного поражения (центродольковая эмфизема у 2 пациентов) сменялись очагами с субплевральной

консолидацией (n=5). У 7 больных наблюдалось усиление интерстиция, в 6 случаях — Y-образные структуры бронхиол (рис. 8).

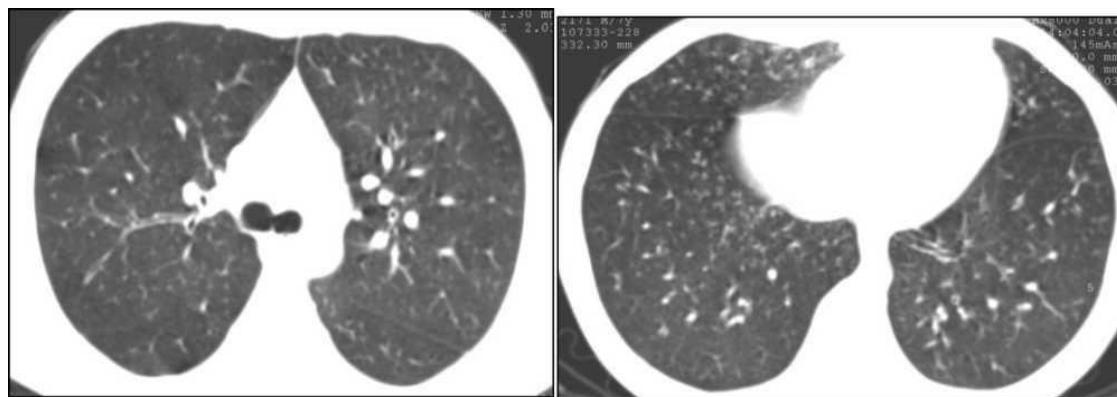


Рис. 8. Больной У. с НИПЛТ, 57 лет, КТВР грудной клетки

Таблица 23.

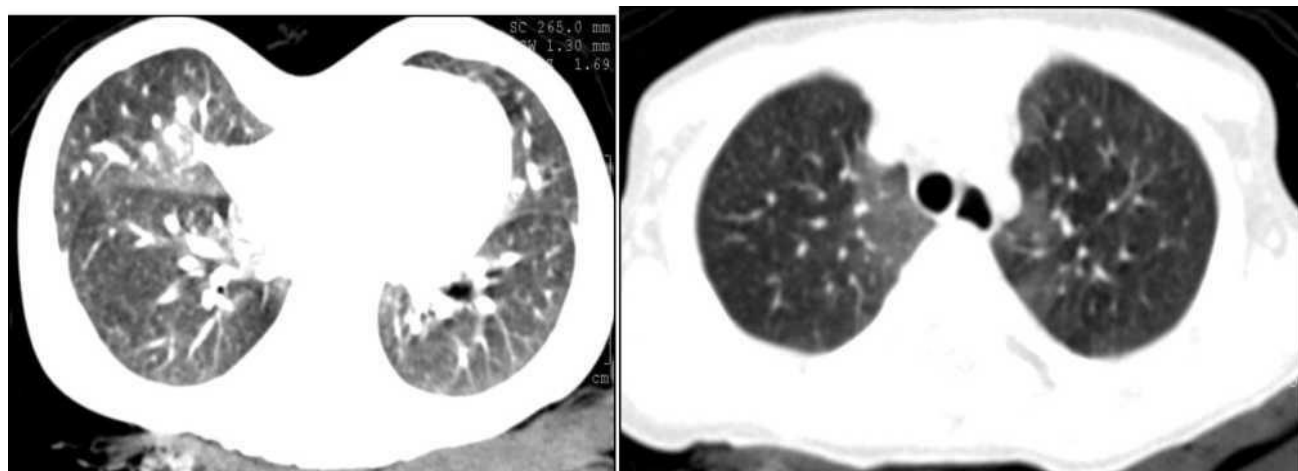
Рентгенологические проявления у больных с НИП по данным КТВР

Рентгенологические проявления		Основная (n=140)			Сравнения (ГБ и ИБС)
		НИПЛТ (n=16)	НИПСТ (n=59)	НИПТТ (n=65)	
Участки "матового стекла", Интерстициальный тип инфильтрации	абс.	13	43	45	3
	%	81.25	72.88	69.23	10.0*
Бронхоальвеолярный тип инфильтрации	абс.				12
	%				40.0
Плевропневмонический тип инфильтрации	абс.				
Субсегментарный, сегментарный ателектаз	абс.	2	10	12	2
	%	12.5	16.95	18.46	6.67
Центрилобулярная эмфизема	абс.	2	13	15	3
	%	15.5 ^x	22.03	23.07 ^x	10.0**
Панлобулярная эмфизема	абс.		28	31	
	%		47.46 ^x	47.69 ^x	
Парасептальная эмфизема	абс.				6
	%				20.0**
Буллезная эмфизема	абс.		3	4	
	%		5.08	6.15	
Бронхоэктазы, бронхиолоэктазы	абс.	2	10	12	2
	%	12.5	16.95	18.46	6.67***
Перибронхиальные наложения	абс.	6	18	20	10
	%	37,5	30.5	30.77	33.33
усиление междолькового интерстиция	абс.		10	12	4
	%		16.95	18.46	13.33
усиление внутридолькового интерстиция	абс.	7	5	5	2
	%	43,75	8.47	7.69	6.67
Y-образные бронхиолы	абс.	6			

	%	37,5			
Выраженный ограниченный пневмофиброз, субплевральные очаги уплотнения	абс.	5	23	25	4
	%	31.25	38.98	41.54	13.33
Диффузный пневмосклероз, картина "сотового легкого"	абс.		4	6	
	%		6.77	9.23	

Примечание: Основная группа и группа сравнения: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,05$.

В группе больных с НИПЛТ у 13 больных отмечен интерстициальный тип инфильтрации, преимущественно участки «матового стекла» в центральных отделах легких, а также очаговая эмфизема у 2 больных. Другие изменения встречались реже: усиление междолькового интерстиция в 7 случаях, перибронхиальные наложения в 6 случаях и субсегментарный ателектаз в 2 случаях. Очаговый пневмофиброз выявлен у 23 пациентов с



НИПСТ и у 25 пациентов с НИПТТ (рис. 9).

Рис. 9. Больной Б., 64 года, с НИПСТ, КТВР грудной клетки.

У 45 больных НИПТТ также отмечались интерстициальные инфильтрации, участки по типу «матового стекла», которые носили диффузный характер. У 4 пациентов выявлена буллезная эмфизема, у 31 пациента – панлобулярная эмфизема. В 12 случаях в средних и нижних отделах легких наблюдались усиление междольковой мезенхимы, пневмофиброз, очаги уплотнения, у некоторых пожилых пациентов определялось формирование картины «сотовых легких».

Так, по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки стромальная инфильтрация легочной ткани выявлена у 101 (72,14%) пациента. У

пациентов с НИПСТ чаще встречаются участки «матового стекла», расположенные в центральных отделах легких; участки «матового стекла» у больных с НИПЛТ и НИПТТ широко распространены. Усиление внутривдолькового интерстиция было выявлено во всех основных группах с НИП (12,14%, n=17). Вышеуказанное было значительно увеличено у пациентов только с НИПСТ и НИПТТ (15,71%, n=22). В 63,57% случаев (n=89) в легких была выявлена централизованная и панлобулярная эмфизема, при этом во всех группах с НИП наблюдалась только центрилобулярная эмфизема, а при НИПСТ и НИПТТ – еще и панлобулярная эмфизема. Буллезная эмфизема легких также была выявлена в последних 2 группах НИП (5,0%). Субсегментарный ателектаз наблюдался у 17,14% обследованных пациентов (у 2 пациентов с НИПЛТ, у 10 — с НИПСТ и у 12 — с НИПТТ). Y-образные структуры бронхиол (37,5%, n=6) выявлены только у больных с НИПЛТ. По результатам КТ органов грудной клетки выраженные фибросклеротические изменения легочной ткани выявлены у 53 (37,85%) пациентов основной группы и чаще встречались у больных с НИПТТ (41,54%, n=25). Только у 10 (7,14%) пациентов в последних группах НИП диффузный пневмофиброз прогрессировал до исхода в «сотовое легкое».

В группе сравнения (ГБ и ИБС) чаще всего выявлялся бронхоальвеолярный тип инфильтрации (40,0%, n=12), а стромальный тип инфильтрации легочной ткани выявлен у 3 (10,0%) пациентов. Центрилобулярная эмфизема выявлена в 10,0% случаев (n=3). Усиление междолькового интерстиция наблюдалось в 13,33% случаев (n=4). Перибронхиальные наложения отмечены у 10 (33,3%) пациентов (рис. 10). Очаговый пневмофиброз наблюдался в 13,33% случаев (n=4).

Сравнивая изменения томограмм у пациентов с НИПЛТ (n = 16) и у пациентов с ГБ и ИБС в группе сравнения (n = 30), у пациентов основной группы достоверно чаще встречались зоны «матового стекла» (p = 0,001; 81,25%, n = 13 и 10,0%, n = 3 соответственно) и эмфизематозный воздушный отек (p = 0,001; 15,5%, n = 2 и 6,67%, n = 2 соответственно). Инфильтративные и перибронхиальные наложения чаще выявлялись у пациентов с НИПЛТ и в группе сравнения (p=0,001; p=0,01 соответственно).

У пациентов с НИПСТ (n=59) и НИПТТ (n=65) было больше (72,88%, n=43) и

(69,23%, n=45) соответственно, по сравнению с пациентами с ГБ и ИБС (n=30) (10,0%, n=3), с сосудистыми наблюдалось увеличение мезенхимального рисунка ($p=0,001$). У пациентов группы сравнения (30,64%, n=38) наблюдалось достоверно большее количество ($p=0,001$) очагово-инфильтративных изменений.

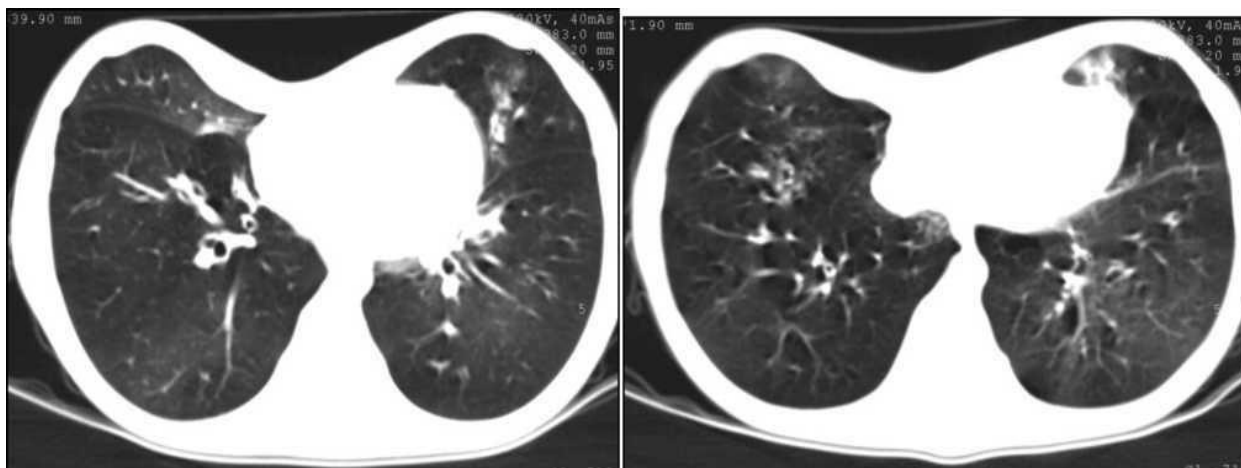


Рис. 10 - Больной Х., 19 лет, с хроническим бронхитом. КТВР.

Таким образом, основным типом инфильтрации легочной ткани в группе больных НИП является мезенхимальный. Картина «матового стекла» является неспецифическим признаком, характеризующим степень прогрессирования процесса, и выявлена у 101 (72,14%) пациента основных групп ($p=0,001$). У пациентов с НИПЛТ наблюдается более выраженная картина «матового стекла» в центральных отделах легких ($p<0,01$). Зоны «матового стекла» часто встречаются у пациентов с НИПСТ и НИПТТ, причем при НИПЛТ они чаще располагаются в базальных и заднебазальных отделах легких.

У пациентов с НИПЛТ (43,75%, n=7) наблюдалось большее усиление внутридолькового интерстиция по сравнению с группами НИПСТ и НИПТТ. У пациентов с НИПСТ и НИПТТ отмечается усиление междолькового интерстиция.

У пациентов основной группы достоверно чаще наблюдался эмфизематозный отек легких ($p=0,001$). При этом участки эмфизематозного отека на КТ наиболее характерны для НИПЛТ ($p=0,01$). В 63,57% случаев (n=89) в легких была выявлена централизованная и панлобулярная эмфизема, тогда как во всех группах с НИП наблюдалась только центрилобулярная эмфизема и панлобулярная эмфизема также наблюдались при НИПСТ и НИПТТ.

На КТ бронхоэктазы/бронхиолоэктазы были отчетливо выражены у всех пациентов основной группы (17,14%, n=24). В группе НИПЛТ в 8,33% случаев наблюдались признаки задержки воздуха во время экспираторного теста.

Только у пациентов с НИПЛТ наблюдались Y-образные структуры бронхиол (37,5%, n=6).

По результатам КТ органов грудной клетки яркие фиброзные изменения в легочной ткани выявлены у 53 (37,86%) пациентов, причем более высокий процент выявлен у больных с НИПЛТ. Согласно полученным данным, у больных НИПТТ (41,54%) характерно поражение мелких дыхательных путей, атрофия бронхов и сужение периферических бронхов. На томограммах субплевральные очаги консолидации были более выражены у больных с НИПЛТ, чем у больных с НИПСТ и НИПТТ. Только у 10 (7,14%) пациентов в группах поздней НИП наблюдалось прогрессирование диффузного пневмофиброза до «сотового легкого», что характеризуется мелкоячеистой реорганизацией архитектуры легких.

Таким образом, рентгенологическими признаками НИП являются: распространенное или локальное ослабление прозрачности легочной тени, усиление легочного рисунка вплоть до его деформации, очаговый пневмосклероз. Для определения характера поражения легких, позволяющего подтвердить или исключить НИП, была проведена КТВР.

Во всех случаях у больных группы НИП КТВР позволила дифференцировать широкий спектр заболеваний и с учетом данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования точно установить диагноз «НИПЛТ» (клеточный тип), «НИПСТ» (смешанный тип) и «НИПТТ» (фиброзный тип).

Ниже приведены клинические примеры пациентов группы НИП, наглядно иллюстрирующие клинико-рентгенологические характеристики этой категории пациентов.

Пример 1. Больной Д., 54 лет, поступил с жалобами на кашель и одышку в ЦГО. Из анамнеза: в последние дни беспокоят кашель и одышка. Наблюдается с диагнозом бронхиальная пневмония. Он принимал пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) и ингаляционные кортикостероиды (ИГКС).

В приемном отделении: состояние средней степени тяжести, кожные покровы

чистые. Изменений со стороны опорно-двигательного аппарата нет. Зев не гиперемирован. При перкуссии тимпанический звук, аускультативно жесткое дыхание, мягкие крепитирующие хрипы.

Рентгенограмма грудной клетки показывает воздушную легочную ткань с неровностями нижних участков из-за отека. Легочный рисунок усилен, искажен и имеет ретикулярный характер. Границы куполов диафрагмы четкие, синусы свободные.

На КТ-томограмме (рис. 11) определяется неравномерная воздушность легочной ткани, с разбросанными воздушными участками и очагами эмфизематозного отека. В проекции S3 и левых медиобазальных отделах выявлено мягкое инфильтративное уплотнение. Локальные пневмофибротические изменения, очаги субплевральной консолидации в S5 и S8 слева.

Легочный рисунок местами искажен, имеются перибронховаскулярные изменения. Стенки бронхов утолщены в прикорневой области. Плевромедиастинальные, супрадиафрагмальные спайки. Заключение: Неспецифическая интерстициальная пневмония (клеточного типа) на фоне бронхопневмонии.

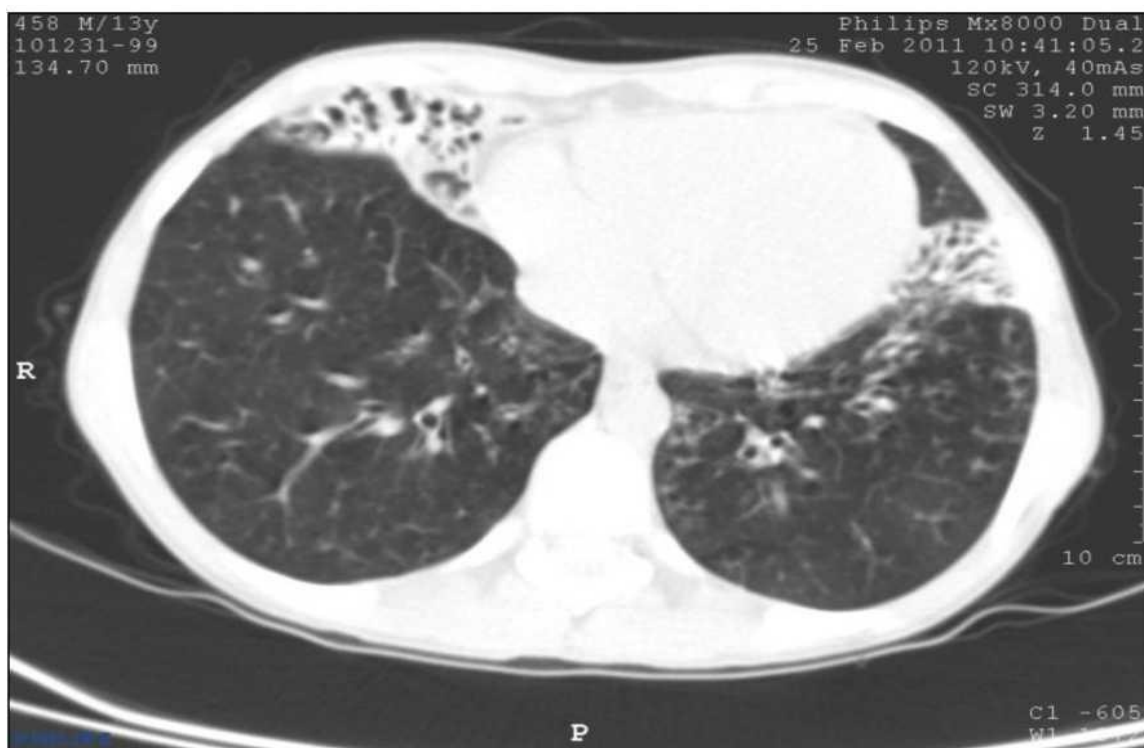


Рис. 11. Больной Д., 54 года, КТВР ОГК

По результатам обследования поставлен диагноз: неспецифическая интерстициальная пневмония (клеточный тип), легкое течение.

Пример 2. Больной Б., 44 лет, поступил с жалобами на сухой кашель и одышку в ЦГО. Анамнез: одышка и непродуктивный кашель беспокоят уже 3 месяца. Аллергия в анамнезе исключена. Живет в деревне, в доме с печкой.

В приемном отделении: состояние средней тяжести. Кожа чистая. Опорно-двигательный аппарат в норме. Зев не гиперемирован. При перкуссии определяется коробочный звук, при аускультации — ослабленное дыхание, мягкие крепитирующие хрипы.

На рентгенограмме грудной клетки воздушность легочной ткани неравномерная. Легочная картина усилена сосудисто-мезенхимальным и перибронхиальным компонентом. Границы куполов диафрагмы четкие, синусы свободные.

Компьютерная томография (рис. 12) выявила неравномерную воздушность легочной ткани и признаки «матового стекла». Справа в S1, в проекции средней доли, и слева в S1-2. Небольшие инфильтратоподобные изменения в субплевральной области в проекции S6 и задних отделах основания. Легочный рисунок умеренно улучшен, местами грубо искажен. Одиночные плевромедиастинальные, супрадиафрагмальные спайки. Заключение: КТ-картина напрямую связана с изменениями неспецифической интерстициальной пневмонии.

Диагноз: неспецифическая интерстициальная пневмония (смешанный тип), течение средней тяжести.

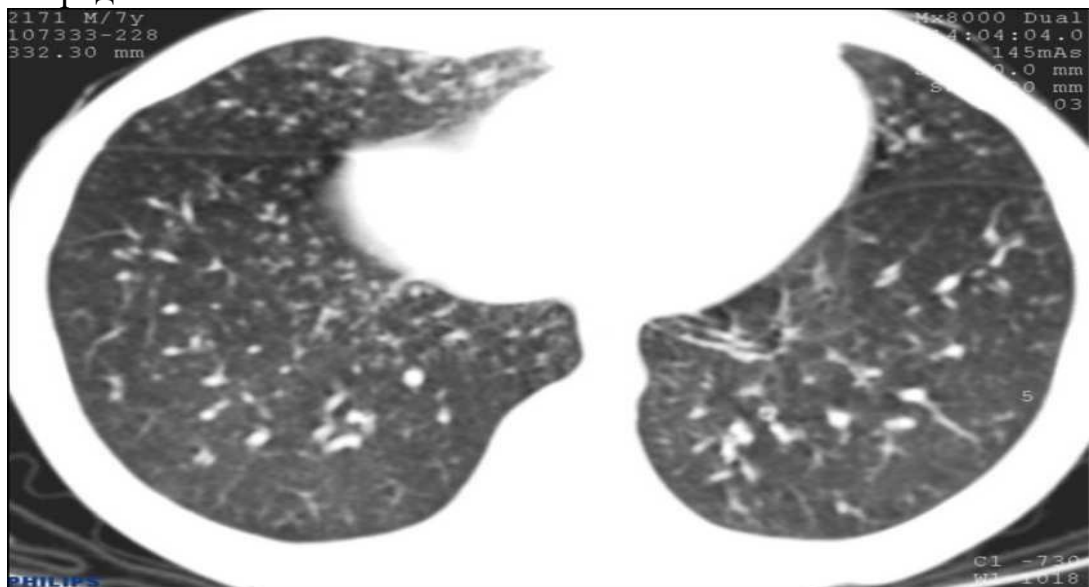


Рис. 12. Больной Б., 44 года, КТВР ОГК

Существует мнение, что при данной патологии симптом «матового стекла» преобладает над всеми остальными признаками. Между тем, W.D. Travis и др. провели исследование на большом материале и обнаружили это явление только у пациентов у 44% больных с НИП, бронхоэктазы у 82%, ретикулярный узор у 96% и в 77% грубое сморщивание нижней доли. Зоны «сотового легкого» вообще нетипичны для данной патологии. По данным различных исследователей, они встречаются у 5–30% больных, а их распространение охватывает до 10% общей поверхности легких.

Рентгенологическая картина в целом отражает морфологическую картину неспецифической интерстициальной пневмонии. Воспалительный (клеточный) подтип характеризуется преобладанием «матового стекла» и отсутствием «сотового легкого» (рис. 13). Фиброзный и смешанный подтипы демонстрируют более

разнообразную симптоматику, все четыре основных рентгенологических признака выражены одновременно в разной степени, а также (но не всегда) наблюдается появление «сотовых легких».



Рис. 13. КТ легких. Срез КТВР — видны субплевральные очаги уплотнения, определяются зоны «матового стекла» и ретикулярные узоры.

Следует отметить, что возможными находками у пациентов с НИП являются очаги консолидации. Этот симптом может отражать наличие сопутствующей организуемой пневмонии, при этом НИП совпадала у 50% пациентов в одном исследовании.

Установлено, что течение патологии обычно протекает по типу обострения НИП, сопровождающегося периодами обострения принятых клинических симптомов. Точные причины обострения НИП до конца не выяснены, но наиболее вероятными причинами являются инфекционные факторы или внезапные дестабилизирующие события, такие как тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, острая сердечная недостаточность и т. д. Неправильное лечение или отмена основного лечения также могут привести к обострению НИП. В этот период на КТ происходит расширение зон «матового стекла» и появление новых участков уплотнения.

Для этой патологии весьма характерно увеличение загрудинных лимфатических узлов, хотя этот симптом встречается и при других интерстициальных пневмониях. С.А. Соуза и др. по полученным данным среди 206 больных интерстициальной пневмонией у 81% выявлена интраторакальная лимфаденопатия, у 71% — респираторный бронхиолит, у 66% — фиброз легких.

Следует отметить еще один весьма характерный для НИП симптом — наличие симметричных тонких плевральных подполосок сохраненной легочной ткани (subpleural sparing), за которыми следуют ретикулярные и воспалительные изменения.

Таким образом, рентгенологические исследования с использованием технологий КТВР показывают, что для больных с неспецифической интерстициальной пневмонией характерно преобладание «матового стекла» при ячеистом подтипе и отсутствие «сотового легкого», тогда как при фиброзном или смешанном подтипах одновременно в разной степени выражены все четыре основных рентгенологических признака и (но не всегда) картина «сотового легкого». Также характерно наличие симметричных тонких плевральных подполосок сохраненной легочной ткани, за которыми следуют ретикулярные и воспалительные изменения.

Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия)

У пациентов с НИП проводилась спирография (n=140) для определения нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Средние значения ФВД представлены в таблице 24.

Таблица 24

Параметры ФВД у пациентов с НИП

Показатель	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65
ФЖЕЛ ₁ , %	75,68±3,76	74,23±1,69	70,61±1,01
ФЖЕЛ ₁ , %*	107,41±12,76	84,02±21,56	74,93±17,41
ПОС, %	79,81±3,23	78,81±1,53	75,47±0,88
ПОС, %*	104,12±12,18	88,79±16,38	77,36±14,57
МОС ₅₀ , %	44,75±5,0	41,58±2,06	37,5±1,58
МОС 50, %*	93,18±23,44	51,05±24,02	38,33±18,42

MOC 75, %	34,06±5,28	31,36±2,19	27,25±1,69
MOC 75, %*	77,08±30,51	35,36±21,87	21,05±14,41
COC 25-75, %	43,25±5,74	40,7±2,55	34,93±1,91

СОС25-75, %*	92,07±24,41	50,11±25,13	32,08±17,11
ФЖЕЛ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,21±7,87	62,45±8,13	60,43±11,96
ФЖЕЛ ₁ / ФЖЕЛ, %*	84,62±7,38	69,36±11,87	64,15±7,88

Примечание: * - измерено после ингаляции бронхолитика; ** - среднее значение и значение стандартного отклонения ($M + \sigma$) указаны для выборок, характеризующихся нормальным распределением.

По результатам исследования у всех групп больных нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) носило выраженный характер.

У 20,83% обследованных пациентов в группе НИПЛТ показатели ФЖЕЛ и ФЖЕЛ-1 снизились частично или умеренно. Увеличение индекса Тиффно более чем на 70% и снижение индексов ФЖЕЛ и ФЖЕЛ-1 менее чем на 75% наблюдалось у 32,18% больных с НИПТТ и у 36,25% с НИПСТ, что свидетельствует об рестриктивном характере расстройства ФВД. У 28,33% пациентов с НИПЛТ и 16,25% пациентов с НИПСТ изменения носили смешанный характер (более рестриктивный). Обструктивные нарушения выявлены у 14,17% пациентов с НИПЛТ. Снижение бронхиальной проходимости наблюдалось у 18,33% больных с НИПЛТ и у 14,17% больных с НИПСТ.

У больных группы сравнения (ГБ и ИБС) нарушения ФВД были выражены более выраженно. Снижение экспрессии показателей ФЖЕЛ и ФЖЕЛ-1 наблюдалось у 16,38% пациентов, а умеренные и легкие нарушения выявлены у 14,89% пациентов.

Повышение индекса Тиффно более чем на 70% и снижение ФЖЕЛ-1 более чем на 75% выявлено у 7,45% пациентов. У 13,83% пациентов выявлено снижение индекса Тиффно, нормальный индекс ФЖЕЛ ($n=4$) или снижение менее 75% ($n=9$), что характерно для обструктивного или смешанного типов дыхательной недостаточности.

Так, индексы ФЖЕЛ, ФЖЕЛ-1, МОС 25, МОС 50, МОС 75 были достоверно выше у пациентов группы НИПЛТ и в контрольных группах ($p<0,05$). У 20,83% пациентов с НИПЛТ наблюдалось снижение индекса ФЖЕЛ, что было выражено у лиц с ревматической патологией. Признаком НИПТТ у 32,18% пациентов считается индекс Тиффно более 70% и снижение ФЖЕЛ и ФЖЕЛ-1 более 75%, а при НИПСТ

наблюдался у 36,25%, что характерно для рестриктивных нарушений ФВД.

Смешанные изменения (более ограничительные) наблюдались у 28,33% пациентов с НИПЛТ и у 16,25% пациентов с НИПСТ. Бронхиальная проходимость была нарушена у 18,33% больных с НИПЛТ и у 14,17% больных с НИПСТ. В группе сравнения преимущественно наблюдался смешанный тип нарушения вентиляции с преобладанием обструктивного, но в некоторых случаях (7,45%) выявлялись и рестриктивные нарушения.

Результаты пульсоксиметрии

У пациентов с НИП проводилась пульсоксиметрия (n=140) для определения нарушений сатурации крови. Средние показатели по тестам представлены в таблице 25.

Таблица 25

Результаты пульсоксиметрии у пациентов с НИП

Показатель	НИПЛТ, n=16	НИПСТ, n=59	НИПТТ, n=65	Здоровые N=30	пациенты с ГБ и ИБС N=30
SaO ₂ , %	86,2±0,75**	83,2±0,51*	80,32±0,61*	95,8±0,10	91,7±0,3*

*Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения (M + σ). Точность различий по сравнению с результатами контрольной группы ** - p<0,001, * - p<0,05.*

По результатам исследования сатурация крови оказалась значительно ниже у пациентов с НИП по сравнению со здоровыми лицами и лицами с ГБ и ИБС. Однако у больных с патологией наблюдалось снижение показателя в зависимости от тяжести течения неспецифической интерстициальной пневмонии.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Протеолитические ферменты при неспецифической интерстициальной пневмонии

Наиболее высокие уровни нейтрофильной эластазы наблюдались в группах с тяжелой и средней степенью НИП, более низкие – в группе с легкой степенью, а в контрольных группах (практически здоровые, пациенты с ГБ и ИБС) – еще ниже. Однако имеются существенные различия анализируемого показателя у пациентов с НИПСТ и НИПТТ по сравнению с контрольной группой (таблица 26).

Таблица 26

Уровни нейтрофильной эластазы в разных группах пациентов с НИП

Показатель	Здоровые N=30	пацие нты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИПСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
Нейтрофильная эластаза	46,7±1,6	48,92±1,7	105,06±7, 05	111,44±3, 06	111,21±8, 06	3.6	p<0 ,05

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения (M + σ).

При этом уровень фермента в группе НИПЛТ был в 2 раза выше, чем в группе здоровых лиц. Более низкие уровни фермента в группе с легкой степенью НИП по сравнению с группами со средней и тяжелой степенью позволяют предположить, что это обусловлено действием нейтрофильной эластазы на местном уровне. Нельзя исключить влияние ингаляционных и системных стероидов на уровень эластазы.

Относительно высокие уровни фермента (нейтрофильной эластазы) в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с НИПСТ и НИПТТ, которые статистически различались (p<0,05) по сравнению со здоровой группой и пациентами с ГБ и ИБС. Показатель фермента в группе НИПЛТ был значительно ниже, чем в других группах (p<0,05).

Также стоит отметить, что у больных НИП наблюдается отрицательная связь между ферментом и абсолютным числом эозинофилов в периферической крови. По данным цитологии мокроты умеренное воспаление НИП, существенные различия

были обнаружены при сравнении нейтрофильной эластазы в сыворотке пациентов.

В зависимости от фенотипа мокроты у пациентов с НИП анализировали уровень нейтрофильной эластазы. Данные представлены в таблице 27.

Таблица 27

Пациенты с НИПЛТ					
	Микрогранулоцитарный	Эозинофильный	Нейтрофильный	Смешанный	P*
Нейтрофильная эластаза	102.8	101.7	101.1	102.8	0,23
ФГС	90,6	91.4	93,5	92.1	0,68
Пациенты с НИПСТ					
	Микрогранулоцитарный	Эозинофильный	Нейтрофильный	Смешанный	P*
Нейтрофильная эластаза	106.4	106.2	102.1	106.5	0,36
ФГС	93.1	92.7	93,8	94.4	0,93
Пациенты с НИПТТ					
	Микрогранулоцитарный	Эозинофильный	Нейтрофильный	Смешанный	P*
Нейтрофильная эластаза	111.6	107.6	111.1	112.6	0,21
ФГС	91.4	94,6	82.7	85,6	0,06

Примечание: * Значимая корреляция на уровне $p < 0,001$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что положительных межгрупповых различий (по фенотипам мокроты) в значениях исследуемых показателей (нейтрофильная эластаза) у больных НИП не выявлено.

Значение нейтрофильной эластазы в формировании воспаления подтверждается тем фактом, что уровень фермента был выше у пациентов с кашлем с мокротой, чем у пациентов без мокроты.

Таким образом, в группах НИПЛТ и НИПСТ наблюдался относительно высокий процент эозинофилов в мокроте, а доля нейтрофилов была выше по сравнению с пациентами группы НИПТТ. При этом пациенты из групп НИП не отличались друг от друга по соотношению элементов в мокроте (эпителий, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты). По результатам цитограммы мокроты группа НИПТТ характеризовалась умеренным воспалением, тогда как у пациентов с НИПЛТ воспаление было более выраженным. Следует отметить, что

больные с НИПСТ по характеру воспаления занимали промежуточное положение между этими группами.

У всех обследованных больных обнаружена прямая корреляционная связь между количеством эозинофилов в мокроте и крови. Между процентным содержанием нейтрофилов в мокроте у пациентов с НИПТТ и ФЖЕЛ1 существует отрицательная корреляция, а между количеством макрофагов в мокроте и ФЖЕЛ1 – положительная. Также в группе НИПТТ была обнаружена положительная связь между СОЭ и процентом нейтрофилов в мокроте или отрицательная связь между СОЭ и содержанием макрофагов в мокроте (таблица 28).

Таблица 28

Показатели нейтрофильной эластазы, фагоцитарная активность нейтрофилов в зависимости от степени системного воспаления - СОЭ, лейкоциты периферической крови.

Группа	СОЭ	Лейкоциты
НИПЛТ	16.43	7.49
НИПСТ	28.0	6.97
НИПТТ	28.35	6.85
Пациенты с ГБ и ИБС	14.13	6.20
Здоровые	6.0	6.03

У пациентов с НИПЛТ наблюдалась наиболее высокая СОЭ, что характеризует специфический уровень воспаления в этой группе. В остальных группах, а также в группе сравнения показатели СОЭ были зарегистрированы в пределах соответствующих референтных значений. У пациентов с НИПЛТ СОЭ была статистически значимо выше, чем у здоровых пациентов и у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Уровень СОЭ у пациентов с НИПСТ и НИПТТ статистически ниже, чем у пациентов с НИПЛТ.

Эозинофилия означает, что воспалительный процесс прекращается, то есть количество фермента уменьшается, и возникают различные стадии воспаления.

Таким образом, количество нейтрофилов связано со степенью воспаления, которое более выражено у больных с НИПСТ и НИПЛТ. Функции нейтрофилов проявлялись по-разному в разных группах больных: в частности, у больных с НИПСТ и НИПТТ индекс НЭ, т. е. увеличивался по мере выраженности

фибринозного процесса; У пациентов с НИПТТ уровень НЭ относительно высок, что требует мониторинга уровня НЭ. У всех групп пациентов были выявлены корреляционные связи НЭ, в частности, эти показатели были связаны со степенью воспаления: относительно низким у пациентов с НИПЛТ, умеренным у пациентов с НИПСТ, относительно высоким у пациентов с НИПТТ.

Был проведен корреляционный анализ для определения возможных взаимосвязей между нейтрофильной эластазой, фагоцитарной активностью нейтрофилов, СОЭ и лейкоцитами. При этом статистически значимых различий между ферментом и СОЭ практически во всех группах пациентов не выявлено. Положительная корреляция выявлена между уровнем фермента и количеством лейкоцитов в крови больных НИПЛТ и НИПТТ (таблица 29). Вышеизложенное свидетельствует о наличии одностороннего механизма действия ферментов и лейкоцитов при развитии НИП.

Таблица 29

Определение у обследованных больных корреляции нейтрофильной эластазы с СОЭ, лейкоцитами

Группа	СОЭ, коэф. кор.	Лейкоциты, коэф. кор.
НИПЛТ	-0,118	0,418***
НИПСТ	0,071	0,401***
НИПТТ	0,201	0,568*
Пациенты с ГБ и ИБС	-0,006	0,350
Здоровые	-0,178	0,113

*Примечание: * Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,001$;*

*** Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,01$;*

**** Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,05$.*

После изучения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов было установлено, что индекс цитологического исследования мокроты у больных с НИПСТ имел одинаковую степень воспаления, у больных с НИПТТ - более высокую положительную корреляцию, при, а индекс нейтрофильной эластазы сыворотки был статистически ближе у больных с НИПСТ, чем у больных в группе НИПТТ (таблица 30).

Таблица 30

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и нейтрофильной эластазы у пациентов с НИП с умеренным воспалением по данным

цитологии мокроты

Умеренный уровень воспаления		
Группа	Фагоцитарная активность нейтрофилов	Нейтрофильная эластаза
	M±m	M±m

НИПЛТ	90,5±3,67	104,1±5,73
НИПСТ	91,2±2,34	107,5±4,81
НИПТТ	93,6±3,55	112,3±7,62

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

Таким образом, существует прямая корреляционная связь между абсолютным числом нейтрофилов в периферической крови и индексом эластазы нейтрофилов в разных группах больных НП. Это могло бы объяснить высвобождение фермента вследствие дегрануляции нейтрофилов. Также при выраженном воспалительном процессе наблюдается активация НЭ и увеличение количества нейтрофилов.

Воспалительные биомаркеры при неспецифической интерстициальной пневмонии

Для определения специфики показателей крови у больных НИП использовался ряд лабораторных методов исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови).

По результатам общего анализа крови достоверных ассоциаций во всех контрольных группах не выявлено. Количество эритроцитов менее $4,0 \times 10^{12}/л$ наблюдалось у 32,86% (46) пациентов основной группы и у 26,66% (8) контрольной группы. У 37 (34,5%) пациентов (в основном) гемоглобин был менее 110 г/л, чаще всего в группе НИПСТ. У 9 больных НИПТТ наблюдалась эозинофилия (до 13,85%). Увеличение СОЭ более 10 мм/ч отмечено у 18,75% (n=3) больных с обострением НИПЛТ, тогда как в контрольной группе этот показатель наблюдался сравнительно часто — у 16 (53,33%) больных.

Изменения профиля интерлейкинов сыворотки

В ходе воспалительного процесса клетками-мишенями при НИП являются эпителиальные клетки, дендритные клетки и макрофаги. Как правило, они участвуют в выработке ИЛ-1 β , ИЛ-17А, антиоксидантов, ингибиторов лейкопротеиназы и sIgA. В результате ИЛ-1 β , ИЛ-17А активируют фибробласты, увеличивается выработка коллагена и происходит повреждение тканей,

вызывающее локальный фиброз и способствующее хронизации процесса.

У пациентов с НИП наблюдается увеличение количества клеток иммунного компонента, продуцирующих воспалительный цитокин ИЛ-1 β . В частности, у больных НИП в периферической крови наблюдается достоверное повышение уровня цитокина ИЛ-1 β по сравнению с контрольной группой и группой больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (таблица 31).

Таблица 31

Уровень сывороточного ИЛ-1 β

Показатель	Здоровые N=30	пацие нты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-1 β пг/мл	13,7 $\pm$ 0,2	13,56 $\pm$ 0,68	45,12 $\pm$ 2,46	43,4 $\pm$ 1,09	43,1 $\pm$ 8,06	3.1	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения (M + σ).

Уровень ИЛ-1 β в сыворотке у пациентов с НИП.

При изучении уровня продукции ИЛ-1 β установлено, что во всех группах больных НИП количество воспалительных цитокинов в периферической крови несколько снижалось по мере увеличения тяжести течения.

Уровень ИЛ-1 β в сыворотке у пациентов с НИП связан с течением заболевания.

Исследования показали, что изучение иммунологических механизмов в патогенезе НИП, а именно роли ИЛ-1 β в развитии патологических процессов в органах дыхания, имеет большое значение. Полученная информация позволит предотвратить хронические рецидивирующие воспалительные заболевания органов дыхания и обеспечить новый подход к диагностике патологии.

Таким образом, выявление особенностей продукции ИЛ-1 β у больных НИП будет способствовать новому подходу к диагностике, патогенезу и разработке профилактических мероприятий при данной патологии.

Снижение уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов с НИП указывает на иммунологические изменения. Достоверно известно, несмотря на группу, уровень сывороточного ИЛ-1 β остается повышенным, а по мере прогрессирования патологии снижается.

У пациентов с НИП также измеряли уровень ИЛ-17А в сыворотке.

У пациентов с НИП обнаружено повышенное производство воспалительного цитокина ИЛ-17А иммунными клетками. В частности, у больных НИП в периферической крови отмечается достоверное повышение уровня цитокина ИЛ-17А по сравнению с контрольной группой и группой больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (таблица 32).

Таблица 32

Уровень ИЛ-17А в сыворотке

Показатель	Здоровые N=30	Пациенты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-17А пг/мл	12,7±0,22	15,08±0,6	59,06±2,53	56,38±1,18	52,27±8,06	4.2	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения (M + σ).

При изучении уровня продукции ИЛ-17А установлено, что во всех группах больных НИП количество воспалительных цитокинов в периферической крови достоверно снижалось по мере увеличения тяжести течения.

Приведенные выше данные могут послужить основой для нового диагностического подхода к иммунологическим механизмам развития НИП и рекомендаций по патогенетическому лечению развития этого патологического процесса.

Таким образом, обнаружение интерлейкина 17А в крови больных НИП свидетельствует о наличии сложных взаимоотношений при различных патологиях и помогает правильно подобрать иммунотропную цитокиновую терапию.

Изменения профиля интерлейкинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости

Результаты анализа показателей цитокинов показывают, что в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с НИП повышен уровень ИЛ1β. На всех этапах течения патологии по сравнению с группой здоровых лиц и больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (таблица 33).

Таблица 33

Уровни ИЛ-1 β в бронхоальвеолярной лаважной жидкости

Показатель	Здоровые N=30	Пациен ты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-1 β пг/мл	13,7 $\pm$ 2,19	20,1 $\pm$ 3,07	45,1 $\pm$ 3,8	41,6 $\pm$ 4,1	39,1 $\pm$ 1,9	4.2	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

По мере прогрессирования НИП уровень ИЛ-1 β в бронхоальвеолярном лаваже оставался патологически повышенным.

Уровень ИЛ-17А в бронхоальвеолярном лаваже был значительно повышен у пациентов с НИП по сравнению со здоровыми лицами, а также с пациентами с гипертензией и ишемической болезнью сердца (таблица 34).

Таблица 34

Уровни ИЛ-17А в бронхоальвеолярной лаважной жидкости

Показатель	Здоровые N=30	Пациен ты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-17А пг/мл	15,6 $\pm$ 2,12	18,2 $\pm$ 2,17	65,1 $\pm$ 2,7	61,6 $\pm$ 3,9	59,2 $\pm$ 2,1	4.8	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

Несмотря на прогрессирование НИП, уровень ИЛ-17А в бронхоальвеолярной лаважной жидкости оставался стабильно повышенным по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, изменения концентрации воспалительных цитокинов можно оценить как показатели степени выраженности воспалительного процесса (таблица 35).

Таблица 35

Изменения концентрации воспалительных цитокинов

Показатель	Здоровые N=30	Пациен ты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
ИЛ-1 β пг/мл (сыворотка крови)	13,6 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 0,3	49,7 $\pm$ 0,3	46,5 $\pm$ 0,3	44,8 $\pm$ 0,2	3.1	p<0,01

ИЛ-17А пг/мл (сыворотка крови)	15,1±3,22	22,4±3,19	62,3±4,0	61,9±4,3	60,7±0,2	4.2	p<0,01
---	-----------	-----------	----------	----------	----------	-----	--------

ИЛ1 β пг/мл(БАЛС)	13,7 $\pm$ 2,19	20,1 $\pm$ 3,07	45,1 $\pm$ 3,8	41,6 $\pm$ 4,1	39,1 $\pm$ 1,9	4.2	p<0,01
ИЛ-17А пг/мл (БАЛС)	15,6 $\pm$ 2,12	18,2 $\pm$ 2,17	65,1 $\pm$ 2,7	61,6 $\pm$ 3,9	59,2 $\pm$ 2,1	4.8	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

Таким образом, выявленные особенности состава ИЛ1 β и ИЛ-17А можно рассматривать как комплексное взаимодействие иммунной системы при НИП, позволяющее подобрать правильную иммуотропную цитокиновую терапию при данной патологии.

Показатели функциональной активности нейтрофилов

Нейтрофилы выполняют антифагоцитарную активность посредством фагоцитоза, кислородных радикалов и протеолитических ферментов. При этом необходимо изучать активность и функциональное состояние нейтрофилов путем анализа показателей нейтрофильной эластазы у больных НИП и контрольных групп (здоровые люди, больные артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) с учетом фенотипов мокроты, функции внешнего дыхания и динамики этих показателей на фоне проводимого лечения.

В таблице 36. представлены данные по нейтрофилам периферической крови в исследуемых группах.

Таблица 36

Результаты распределения нейтрофилов в периферической крови

Показатель	Здоровые N=30	Пациен ты с ГБ и ИБС N=30	НИПЛТ N=16	НИРСТ N=59	НИПТТ N=65	t	p
Нейтрофилы	3,36 $\pm$ 0,12	3,28 $\pm$ 0,16	9,62 $\pm$ 3,1	7,56 $\pm$ 3,6	4,81 $\pm$ 2,5	3.7	p<0,01

Примечание: для выборок, описываемых нормальным распределением, приведены значения среднего и стандартного отклонения ($M + \sigma$).

Количество нейтрофилов было нормальным в контрольных группах, но слегка повышенным в группе с легкой формой НИП. Их высокие уровни были выявлены в группах со средней и легкой степенью заболевания, и их уровни были статистически выше, чем в вышеуказанных группах (p<0,01 соответственно). Вероятно из группы НИПЛТ относительно высокий уровень нейтрофилии может объясняться

отсутствием медицинской помощи у некоторых пациентов на догоспитальном этапе.

Следует отметить, что наличие выраженной нейтрофилии у пациентов с НИП может быть связано с относительной степенью воспаления у этих пациентов, а нейтрофилы являются основными клетками воспалительного процесса. Следует также иметь в виду, что некоторые пациенты проходили лечение глюкокортикостероидами, что может привести к преобладанию нейтрофильного воспаления.

При анализе влияния глюкокортикостероидов и антибиотиков на количество нейтрофилов было отмечено, что у пациентов, получавших ингаляционные гормоны, количество нейтрофилов было выше ($p < 0,01$). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, принимавших гормоны перорально.

Были проанализированы контрольные группы НИП, и у пациентов, которым требовалась антибиотикотерапия, были отмечены повышенные показатели нейтрофилов и нейтрофильной эластазы. Однако даже если пациенты с НИП уже получали антибиотики, их уровни были выше, чем у тех, кому они не назначались.

Таким образом, в тяжелых случаях и на фоне активной инфекции течение НИП характеризуется нейтрофилезом периферической крови и выраженным воспалительным процессом.

По результатам гендерного анализа установлено, что количество нейтрофилов и показатели нейтрофильной эластазы у женщин были статистически ниже, чем у мужчин. У пожилых пациентов количество нейтрофилов было выше, чем у молодых пациентов. Следует отметить, что у пациентов с НИП статистически значимо более низкие показатели крови наблюдались при наличии тяжелой наследственности. Важно помнить о влиянии генетических факторов на показатели нейтрофилов, в первую очередь наследственной предрасположенности. Уровень нейтрофилов и нейтрофильной эластазы у курильщиков выше, чем у некурящих. То есть табачный дым влияет на мукоцилиарный клиренс, что приводит к развитию хронического воспаления в легких.

В сыворотке крови больных НИП и контрольной группы были обнаружены цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-17А. В таблице 37 представлены показатели цитокинов.

Таблица 37

Уровни цитокинов в исследованных группах.

Диагноз	ИЛ-1 β	Ил-17А
НИПЛТ	2.2	2.9
НИПСТ	2.5	4.2
НИПТТ	2.1	3.2
Пациенты с ГБ и ИБС	2.5	4.0
Здоровые	2.0	1.9
Р*	0,076	0,03

Примечание: * Значимая корреляция на уровне $p < 0,001$.

Установлено, что уровни сывороточных ИЛ-1 β и ИЛ-17А в исследуемых группах пациентов находились в пределах референтных значений (ИЛ-1 β норма 0-4 пг/мл, ИЛ-17 0-5,0 пг/мл).

Использован корреляционный анализ цитокиновых индексов и показателей, характеризующих функциональное состояние нейтрофилов (таблица 38).

Таблица 38

Цитокиновые показатели и степени, характеризующие функциональное состояние нейтрофилов

	ИЛ-1 β	Ил-17А
Нейтрофилы	НИПТТ, R=0,775, P<0,01	
Нейтрофильная эластаза	НИПСТ, R=-0,811, P<0,05	НИПТТ, R=-0,371, P<0,05
Фагоцитарная активность лейкоцитов	НИПЛТ, R=0,775, P<0,05	НИПСТ, R=0,464, P<0,05

Примечание: * Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,001$; ** Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,01$; *** Достоверная значимая корреляция на уровне $p < 0,05$.

При этом наиболее достоверные ассоциации выявлены у больных с НИПТТ: ИЛ-1 β и нейтрофилы, нейтрофильная эластаза, ИЛ-17А и нейтрофилы, а также фагоцитарная активность лейкоцитов. Существует статистически значимая связь между ИЛ-17А и фагоцитарной активностью лейкоцитов у пациентов с НИПСТ. Среди пациентов с ИЛ-1 β и фагоцитарной активностью лейкоцитов в группе НИПЛТ.

Из вышеизложенного следует, что интерлейкины участвуют в возникновении и прогрессировании патологии, особенно у пациентов с НИПСТ и НИПТТ, и несколько в меньшей степени у пациентов с НИПЛТ.

РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

При создании математической модели оценки тяжести неспецифической интерстициальной пневмонии учитывался ряд клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Обследовано 77 (55,0%) мужчин и 63 (45,0%) женщины в возрасте от 18 до 81 года.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести НИП: легкая степень – 16 человек (11,42%), средняя степень – 59 (42,14%) и тяжелая степень – 65 человек (46,42%).

Для ранней диагностики степени тяжести НИП (в течение первых суток после госпитализации) были проведены исследования по построению математической модели.

При построении моделей мы отбирали наиболее важные из различных результатов исследований. В качестве основы использовался статистический дискриминантный анализ.

В каждом случае определялся отдельный критерий. При оценке количественного вклада показателей учитывалось расчетное численное значение. В математическую модель были включены только те показатели, уровень значимости которых $p < 0,05$. Учитывались данные лабораторных исследований — как высокие, так и низкие показатели крови. Основу математической модели составляют показатели степеней, константы и коэффициенты уравнений, записанные с использованием метода наименьших квадратов. Коэффициентный показатель соответствовал знаку корреляции между кодом заболевания и соответствующим информационным критерием.

Построение модели ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии

Известно, что инфильтрация соответствующих сегментов, фрагментов, выявляемая при рентгенологическом исследовании, является основным признаком пневмонии. При создании математической модели наиболее информативной

характеристикой считается инфильтрация.

Количество клинических признаков напрямую зависит от степени поражения легких при воспалительном процессе.

Очень информативны также лабораторные показатели, а именно количество лейкоцитов в крови, в основном нейтрофилов. Это состояние было выявлено у многих пациентов с тяжелой формой НИП.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению состава биомаркеров в крови, в частности уровня нейтрофильной эластазы в крови, интерлейкина-1 β и интерлейкина-17А. Это осуществляется путем динамического наблюдения за пациентами во время клинических исследований и последующих госпитализаций, когда определяется тяжесть НИП.

Функция спирометрии является одним из наиболее информативных показателей. Этот признак позволяет оценить не только функцию внешнего дыхания, но и состояние всего дыхательного аппарата.

Математическая модель ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии

Для создания математической модели определим следующие символы (информативные свойства):

S_{sim} — количество симптомов заболевания, которые могут принимать следующие значения:

$$0, \text{ если } \sum_{i=1}^n x_i \leq 3$$

$$S_{\text{sim}}(x)_i = 1, \text{ если } 4 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 7$$

$$2, \text{ если } 8 \leq \sum_{i=1}^n x_i \leq 11$$

$$3, \text{ если } 11 \leq \sum_{i=1}^n x_i$$

где x_i — признак заболевания, его значение равно 1, то есть $x_1=1, x_2=1, \dots, x_n=1$ (n-целое число).

S_{ley} - является функцией уровня лейкоцитов в крови и может принимать следующие значения:

$$0, \text{ если уровень } k \text{ является нормальным}$$

$$1, \text{ если уровень } k \text{ является относительным}$$

$$S_{\text{ley}}(k) = 2, \text{ если уровень } k \text{ средний}$$

$$3, \text{ если уровень } k \text{ высокий. При этом значение } k \text{ определяется в лаборатории.}$$

$S_{ney}(n)$ - является функцией уровня нейтрофилов в крови, который может принимать следующие значения:

0, если уровень n является нормальным

1, если уровень n является относительным

$S_{ney}(n) = 2$, если уровень n средний

3, если уровень n высокий. При этом значение n определяется в лаборатории.

$S_{nel}(m)$ - является функцией уровня нейтрофильной эластазы в крови, который может принимать следующие значения:

0, если уровень m является нормальным

1, если уровень m является относительным ($m \approx 105,06 \pm 7,05$)

$S_{nel}(m) = 2$, если уровень m средний ($m \approx 111,14 \pm 3,6$)

3, если уровень m высокий ($m \approx 113,21 \pm 8,06$). При этом значение m определяется в лаборатории.

$S_{1\beta}$ является функцией уровня интерлейкина- 1β в крови, который может принимать следующие значения:

0, если уровень b является нормальным

1, если уровень b является относительным ($b \approx 45,13 \pm 2,46$)

$S_{1\beta}(b) = 2$, если уровень b средний ($b \approx 47,0 \pm 1,09$)

3, если уровень b высокий ($b \approx 49,1 \pm 8,06$). При этом значение b определяется в лаборатории.

S_{17A} является функцией уровня интерлейкина-17A в крови, который может принимать следующие значения:

0, если уровень a является нормальным

1, если уровень a является относительным ($a \approx 59,06 \pm 2,53$)

$S_{17A}(a) = 2$, если уровень a средний ($a \approx 61,38 \pm 1,18$)

3, если уровень a высокий ($a \approx 63,27 \pm 8,06$). При этом значение a определяется в лаборатории.

S_{ren} - функция рентгеновской стадии, которая может принимать следующие значения:

0, если уровень r является нормальным

1, если уровень r является 1 стадией

$S_{ren}(r) = 2$, если уровень r является 2 или 3 стадией

3, если уровень r является 4 стадией. При этом значение r определяется в лаборатории.

S_{jnchh} - функция исследования спирометрии, оценка ограничения воздушного потока ОФВ1/ФЖЕЛ, которая может принимать следующие значения:

0, если $o \geq 70$

1, если уровень $50 \leq o \leq 69$

$S_{jnchh}(o) = 2$, если уровень $30 \leq o \leq 49$

3, если уровень $o < 30$. При этом значение o определяется в лаборатории.

Проводится оценка информативных символов, после чего полученные значения функций суммируются и получается следующая математическая модель

S_{rez}:

$$S_{rez} = S_{sim}(x_i) + S_{ley}(k) + S_{ney}(n) + S_{nel}(m) + S_{1b}(b) + S_{17A}(a) + S_{ren}(r) + S_{jinchh}(o)$$

Полученное значение S_{rez} можно использовать для ранней диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии, интерпретируя его следующим образом:

если $0 \leq S_{rez} \leq 6$, легкое течение
D(S_{rez}) = { если $7 \leq S_{rez} \leq 14$, средней тяжести течение
если $S_{rez} \geq 15$, тяжелое течение.

На основе данной модели создано программное обеспечение (DGU № 09459), которое может быть использовано в пульмонологии для улучшения диагностических критериев у пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией.

После завершения проверок значения вышеуказанных показателей подставляются в разработанные формулы. Затем на основании полученного значения пациента следует отнести к соответствующей группе.

NOSPETSIFIK INTERSTITSIAL PNEVMONIYANING ERTA DIAGNOSTIKASI DASTURI

Subyektiv

☐ yo'tal	☐ charchoq, umumiy holsizlik
☐ samarasiz balg'am	☐ subfebril harorat
☐ ko'krak qafasidagi siqilish	☐ tana vaznini pasayishi
☐ hansirash	☐ isitma
☐ uyqu	☐ ozish

Ob'ektiv

☐ barmoqlar "baraban tayoqchalar", tirnoqlar «soat shisha»li	☐ krepatatsiyalovchi xirillashlar
☐ bronxial nafasning kuchayishi	☐ o'ng qorinchali etishmovchilik belgilari
☐ sustlashgan vezikulyar nafas	☐ nam mayda va o'rta pufakchali xirillashlar

Qonda leykotsitlar mavjudligi bo'yicha

☒ Me'yorda	☐ Muta'dil	☐ O'rtacha	☐ Yuqori
---	--------------------------------	--------------------------------	------------------------------

Qonda neytrofillar mavjudligi bo'yicha

☒ Me'yorda	☐ Muta'dil	☐ O'rtacha	☐ Yuqori
---	--------------------------------	--------------------------------	------------------------------

Qonda neytrofil elastaza mavjudligi bo'yicha

☒ Me'yorda	☐ Muta'dil	☐ O'rtacha	☐ Yuqori
---	--------------------------------	--------------------------------	------------------------------

Qonda 1β va 17A interleykinlar mavjudligi bo'yicha

☒ Me'yorda	☐ Muta'dil	☐ O'rtacha	☐ Yuqori
---	--------------------------------	--------------------------------	------------------------------

O'pkani rentgenologik tekshiruvi

☒ Me'yorda	☐ I	☐ II-III	☐ IV
---	-------------------------	------------------------------	--------------------------

mMRC (Modified Medical Research Council) so'rovnomasi

☒ Me'yorda	☐ I	☐ II-III	☐ IV
---	-------------------------	------------------------------	--------------------------

Spirometriya tekshiruvi, havo oqimining cheklanishini baholash MChHH1 /O'HSF

☒ Juda og'ir ta'sir	☐ Og'ir	☐ Yo'q
☐ Og'ir ta'sir	☐ O'rta	
☐ O'rtacha ta'sir	☐ Engil	

Математическая модель является статистически значимой ($p < 0,001$), модель основана на восьми показателях, рекомендуемых для госпитализации, и имеет высокую прогностическую способность (78,3%). В группе с тяжелой степенью тяжести этот показатель составил 69,2%, в группе со средней степенью тяжести — 83,1%, а в группе с легкой степенью тяжести — 94%. Вышеизложенное основано на созданной нами матрице классификации.

Таким образом, по результатам исследования, проведенного на пациенте с НИП, поступившем в лечебное учреждение, математическая модель ранней диагностики тяжести течения имеет высокую прогностическую ценность (88,3%) и является статистически значимой ($p < 0,001$). Специфичность модели составляет 94,0%, чувствительность — 79,2%, частота ложноотрицательных результатов — 20,8%, частота ложноположительных результатов — 6,0%. Качество модели позволяет рекомендовать ее для ранней диагностики тяжести течения приобретенной пневмонии.

Проверка математической модели на клинических примерах.

На базе отделения пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения Министерства здравоохранения была проведена апробация математической модели на 52 пациентах с диагнозом «Неспецифическая интерстициальная пневмония», обследование проводилось выборочно. Было включено 22 человека с легким течением заболевания и 20 с тяжелым течением. Показатели, полученные при обследовании пациента, мы включили в формулы, созданные в методике исследования. Это позволило прогнозировать тяжесть пневмонии внебольничного происхождения в первые сутки заболевания.

По результатам анализа точность окончательного клинического диагноза составила 91% у пациентов с легкой формой НИП (20 из 22), а в группе с тяжелой формой (16 из 20) – 80%.

Таким образом, результаты апробации математической модели на практике после поступления пациента в лечебное учреждение доказали ее применимость на практике.

В качестве иллюстрации результатов исследования мы приводим наши экспериментальные наблюдения на основе созданной математической модели.

Пример 1. Больной И., 59 лет, история болезни № 16432/546, поступил в пульмонологическое отделение Самаркандского городского медицинского объединения Республики Узбекистан. Жалобы – кашель с небольшим количеством мокроты, общая слабость, насморк, закупорка, выделения из носа. Из анамнеза: заболел после простуды. Он курит уже несколько лет, по 1 пачке в день. Температура тела 39,1°C; При аускультации выслушиваются крепитирующие хрипы в нижних долях обоих легких; При перкуссии определяется притупление легочного звука в нижних долях обоих легких. Частота дыхания 22 раза в минуту; артериальное давление 120/80 мм рт.ст. выше. равномерно, ЧСС 90 ударов в минуту, SpO₂ - 94%. На рентгенограмме органов грудной клетки - имеются очаги инфильтрации в S9 справа и S8, S9 слева. Предварительный диагноз: Неспецифическая интерстициальная двусторонняя нижнедолевая пневмония.

Общий анализ крови: лейкоциты - $13,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 2%, базофилы - 4%, палочкоядерные нейтрофилы - 9%, сегментоядерные - 54%, лимфоциты - 12%, моноциты - 19%, гемоглобин - 120 г /л, эритроциты - $4,19 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 37,8. Биохимический анализ крови: общий белок - 66 г/л, альбумин - 35 г/л, билирубин - 24,6 мкмоль/л, креатинин - 78 мкмоль/л, фибриноген - 6,0 г/л, ПТИ - 73%, С-реактивный белок - 151 мг/л. Уровень сывороточной нейтрофильной эластазы 113,21 пг/мл.

Для определения дальнейшего течения заболевания мы использовали математическую модель прогнозирования течения заболевания. Подставляем значения показателей в формулы:

При изучении клеточных иммунных реакций получены следующие показатели: ИЛ-1 β – 47,34 пг/мл, ИЛ-17А – 64,25 пг/мл.

$$S_{rez} = S_{sim}(1) + S_{ley}(2) + S_{ney}(1) + S_{nel}(3) + S_{lb}(3) + S_{17A}(3) + S_{ren}(2) + S_{jnchh}(2) = 16$$

Окончательный клинический диагноз: Неспецифическая интерстициальная двусторонняя нижнедолевая (справа в S9 и слева в S8 и S9) пневмония, тяжелое течение. Осложнения: ДН I ст.

На 14-й день лечения больному выполнена контрольная рентгенография

органов грудной клетки, очаговых и инфильтративных теней не выявлено, в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Пример 2. Больной К., 35 лет, история болезни № 14275/423, поступил в пульмонологическое отделение Самаркандского городского медицинского объединения. Жалобы – кашель с небольшим количеством желтой мокроты, температура 38,2°C, общая слабость.

Из анамнеза: заболел неделю назад. Сначала у него был насморк, затем поднялась температура тела и появился кашель. В ходе обследования: температура тела 37,9 °C; при аускультации в нижних долях справа выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы; при перкуссии определяется притупление легочного звука в нижних долях справа. Частота дыхания 19 раз в минуту; артериальное давление 110/70 мм рт.ст. выше. равн., ЧСС 77 ударов в минуту, SpO2 - 97%. Рентгенограмма грудной клетки выявила очаги инфильтрации в S9 и S10 справа. Предварительный диагноз: Неспецифическая интерстициальная правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Общий анализ крови: лейкоциты - $9,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 1%, базофилы - 2%, палочкоядерные нейтрофилы - 4%, сегментоядерные - 58%, лимфоциты - 20%, моноциты - 14%, гемоглобин - 127 г/л, эритроциты - $4,41 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 39,5. Биохимический анализ крови: общий белок - 73 г/л, альбумин - 44 г/л, билирубин - 9,5 мкмоль/л, креатинин - 74,7 мкмоль/л, фибриноген - 4,1 г/л, ПТИ - 87%, С-реактивный белок - 45 мг/л. Уровень сывороточной нейтрофильной эластазы составил 111,21 пг/мл.

При изучении клеточных связей иммунитета получены следующие показатели: ИЛ-1 β – 47,47 пг/мл, ИЛ-17А – 61,43 пг/мл.

Мы использовали математическую модель для выявления и прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Подставим значения показателей в формулы:

$$S_{rez} = S_{sim}(1) + S_{ley}(2) + S_{ney}(1) + S_{nel}(2) + S_{lb}(2) + S_{17A}(2) + S_{ren}(2) + S_{jnchh}(2) = 13$$

По формуле получаем результат 13 и соответственно можно предположить неспецифическую интерстициальную пневмонию средней тяжести течение.

Окончательный клинический диагноз: Неспецифическая интерстициальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней

тяжести течение.

На 14-й день лечения больному выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки, очаговых и инфильтративных теней не выявлено, в удовлетворительном состоянии выписан домой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые изучены результаты обследования больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами течения неспецифической интерстициальной пневмонии. С такими заболеваниями в практике чаще всего сталкиваются врачи-пульмонологи, врачи общей практики и др. (Листопадова М.В., 2015; Попова Е.Н. и др., 2014). Однако в нашем регионе он остается малоизученным (Аралов Н.Р. и др., 2019).

Основной жалобой при НИП является одышка, которая часто бывает сильной и постоянной [54]. Известно, что своевременное применение лучевых методов диагностики (КТВР) и подтверждение НИП способствовало повышению эффективности лечения и качества жизни больных (Бабанов С.А., 2013; Рубцов Ю.Е., 2015).

Целью исследования является улучшение диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии с использованием иммунологических биомаркеров.

Обследовано 16 больных с легкой формой (клеточный тип), 59 — со среднетяжелой (смешанный тип) и 65 — с тяжелой формой (фиброзирующий тип) неспецифической интерстициальной пневмонии.

По результатам исследования НИП достоверно чаще встречалась у мужчин ($p=0,01$). Наиболее частой патологией интерстициальной ткани легких является НИПТТ, что может быть связано с недостаточно своевременной диагностикой, что впоследствии в ряде случаев, по мнению исследователей, приводит к облитерации бронхиол (Куражов А.П. и др., 2012).

Более половины пациентов проживали в сельской местности, 12,5% — в городской. Данные о распространенности НИП среди населения Республики Узбекистан отсутствуют. Эпидемиологические исследования в стране не проводились (Убайдуллаев С.А. и др., 2018).

Средний возраст пациентов с НИП составил 53 года (от 32 до 73 лет). На момент обследования длительность заболевания составила от одного месяца до 15,22 дня, время пребывания в стационаре — 7,47 дня.

По нашим данным, средняя продолжительность проявления НИП у пациентов составляет 6 месяцев (от 2 до 7 месяцев). Проявления НИПЛТ и НИПСТ у больных

чаще всего он встречается в возрасте до 50 лет, тогда как НИПТТ развивается в пожилом возрасте (60–70 лет) ($p < 0,05$).

Эта информация частично согласуется с данными Ch.S. Куо и др., согласно которым НИП преимущественно развивается у пациентов после 40 лет. В своих исследованиях авторы наблюдали НИПСТ у пациентов разного возраста, причем тяжелые формы чаще встречались у лиц пожилого возраста (Пономарева Е.Ю. и др., 2014; Убайдуллаев А.М. и др., 2011).

До госпитализации у части пациентов наблюдалась пневмония (16,42%, $n=23$) и рецидивирующий бронхит (9,28%, $n=13$).

У 101 (72,14%) пациента с НИП наблюдалась стадия обострения заболевания. У 14 (87,5%) пациентов диагностирован НИПЛТ, у 54 (91,53%) пациентов НИПСТ диагностирован впервые.

В группе больных с НИП при изучении анамнеза установлено, что у 25,71% пациентов ($n=36$) в анамнезе имелись обострения легочных и аллергических заболеваний.

Пассивное курение наблюдалось в 47,86% ($n=67$) случаев, преимущественно среди мужчин.

В начале НИП пациенты чаще всего жаловались на непродуктивный кашель (90,0%, $n=126$) или одышку (75,71%, $n=106$), иногда на лихорадку.

Классическое описание клинической картины НИПЛТ представлено в трудах Чучалина А.Г. Заболевание начинается остро, с кашля, одышки, лихорадки или слабости. Байрамова Р.С. (2016) указывает на кашлевой симптом при данной патологии. Ашерова ИК. (2015) и соавторы подчеркивают, что кашель неэффективен, а основным симптомом является усиливающаяся одышка. Проявление НИПСТ характеризуется усилением кашля и одышкой и носит смешанный характер (ограничение и обструкция).

По данным Габитовой Н.Х. (2019), первым симптомом НИПТТ является быстро нарастающая одышка без обструкции. Лев Н.С. (2017) подчеркивает, что проявление НИПТТ не характеризуется лихорадкой. Мизерницким Ю.Л. описана клиническая картина НИПТТ у детей - одышка, непродуктивный кашель, «барабанные палочки» на ногтевых фалангах пальцев рук и изменения ногтей типа

«часовых стекол», уплощении грудной клетки у большинства детей.

В нашем исследовании пациенты с НИПТТ характеризовались непродуктивным кашлем и одышкой. У двух пациентов наблюдалось снижение массы тела и изменения в пястных фалангах пальцев кисти, что является неблагоприятными прогностическими факторами при данной патологии [40]. То есть тяжесть заболевания можно оценить только по изменению методов рентгенологического исследования.

У 10 (7,14%) пациентов с НИПЛТ и НИПСТ наблюдалась бочкообразная деформация или уплощение грудной клетки. Признаки хронической дыхательной недостаточности (изменения фаланг пальцев рук, ногтей и ног) выявлены у 64 (45,71%) пациентов в группе НИП, у 6 — НИПЛТ, у 26 — НИПСТ и у 32 — НИПТТ.

В исследованиях Фроловой Т.И. (2013) у 87% больных с НИПЛТ наблюдалось угнетение дыхания, сухие и диффузные мелкопузырчатые влажные или крепитирующие хрипы. Чичкова Н.В. и др. (2012) сообщили, что у пациентов с НИПЛТ наблюдается удлиненный выдох и рассеянные сухие хрипы в легких.

Овчаренко С.В. и др. (2019) описали преимущественно заднюю базальную крепитацию с множественными влажными и сухими потрескиваниями у пациентов с ухудшающейся НИП.

По данным наших исследований, для данной патологии характерны коробочный и тимпанический звуки при перкуссии, а при аускультации - усиленное бронхиальное дыхание и жесткое дыхание, мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы. Крепитирующие хрипы значительно чаще встречались у пациентов с НИПЛТ (87,5%, n=14) и были более распространены у них, чем у пациентов с НИПСТ и НИПТТ ($p<0,05$). Только у больных с НИПЛТ (31,25%, n=5) отмечались признаки бронхиальной обструкции (сухие хрипы), что согласуется с данными других авторов (Долгушин И.И., 2011).

В целом, согласно анализу литературы, наблюдаются различные специфические изменения в методах лабораторного исследования, характерные для НИП. Чучалин А.Г. и др. подчеркивают, что лабораторные тесты при интерстициальной пневмонии неэффективны. Более чем у 90% пациентов

наблюдалось повышение СОЭ. При обострении НИПСТ в общем анализе крови может отмечаться умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Листопадова М.В. (2015) выявила эозинофилию в крови у больных с тяжелыми формами.

По результатам лабораторных исследований изменения в общем анализе крови у больных НИП не столь специфичны, как показатели биохимического исследования крови.

По данным российских пульмонологов (2014 г.), иммунологические исследования у больных НИПСТ выявили повышение уровня ЦИК и IgG. Только у 30% пациентов с НИПСТ наблюдается повышенный уровень иммуноглобулинов.

По мнению некоторых исследователей, выявление специфических IgG имеет диагностическое значение, однако они могут быть выявлены и у здоровых людей, контактировавших с антигеном (Мустафакулова Н.И. и др., 2016; Попова Е.Н. и др., 2014). Илькович М.М. и соавторы (2019) подчеркивают, что диагноз НИП не может быть подтвержден исключительно на основании соответствующих антител (Илькович М.М. и соавторы, 2019).

Ученые предлагают использовать хемилюминесцентные тесты крови с аллергенами в качестве альтернативы специфическим IgG и кожным тестам (Семенов А.В. и др., 2012).

Высокий уровень воспалительных цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции. Местные защитные реакции в тканях регулируются формированием типичного воспалительного ответа в ответ на повреждение тканей и проникновение антигена при участии воспалительных цитокинов — хемокинов ИЛ-1 β , ИЛ-17А.

В результате ИЛ-1 β , ИЛ-17А активируют фибробласты, увеличивается выработка коллагена и происходит повреждение тканей, вызывая локальный фиброз и способствуя хронизации процесса (Xu F. et al., 2021).

У пациентов с НИП наблюдается увеличение количества клеток иммунного компонента, продуцирующих воспалительный цитокин ИЛ-1 β . В частности, у больных НИП выявлено достоверное повышение уровня цитокина ИЛ-1 β в периферической крови по сравнению с контрольной группой и группой больных ГБ и ИБС.

У больных НИП выявлено увеличение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-17А клетками иммунного звена. В частности, в периферической крови больных НИП наблюдается достоверное повышение уровня цитокина ИЛ-17А по сравнению с контрольной группой и группой больных ГБ и ИБС. Тарасова И.В. зафиксировала аналогичные данные (2011).

Наиболее высокий уровень нейтрофильной эластазы наблюдался в группах с тяжелой и средней степенью тяжести НИП, более низкий – в группе с легкой степенью тяжести НИП и более низкий – в контрольных группах обследованных лиц (здоровые, больные ГБ и ИБС). Однако достоверных различий по анализируемому признаку между пациентами с НИПСТ и НИПТТ не выявлено.

В то же время уровни ферментов в группе НИПЛТ также значительно отличаются от показателей в группе здоровых лиц. Возможно, что относительно умеренные уровни фермента в группе с легкой степенью НИП обусловлены действием нейтрофильной эластазы на местном уровне (в бронхах). Следует учитывать влияние ингаляционных и системных стероидов на параметры ферментов.

Grabowski P. и др. (2019) считает, что этот фермент расщепляет многие растворимые белки, в частности поверхностно-активный белок А, иммуноглобулины, факторы свертывания крови, компоненты комплемента и многие ингибиторы протеазы.

По данным ряда исследователей, при некоторых патологиях – артритах, ишемии миокарда, панкреатите, эмфиземе легких, нефрите, сепсисе, артериальной гипертензии, бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезни легких, сахарном диабете 2 типа – отмечается увеличение количества нейтрофильной эластазы и тяжелое повреждение тканей (Чичкова Н.В. и др., 2012).

Small D.M. и др. (2015) отметили, что нейтрофильная эластаза косвенно влияет на деградацию коллагена и желатина через матриксные металлопротеиназы. Уменьшение количества ингибиторов протеиназ (α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин и т. д.) приводит к активации эластазы, что усиливает воспалительную реакцию.

Таким образом, дисбаланс между активностью нейтрофильной эластазы и ее

ингибиторами связан с выработкой фермента, уровнем и активностью циркулирующих ингибиторов. Это свидетельствует о важности роли нейтрофильной эластазы в развитии заболеваний органов дыхания, в частности неспецифической интерстициальной пневмонии.

У больных НИП чувствительность к аллергенам, данные анамнеза и результаты рентгенологической диагностики позволяют подтвердить диагноз (Осипов Л.В. и др., 2016).

У таких больных обязательно исследование функции внешнего дыхания методом спирографии. У больных с НИПЛТ наблюдается смешанный тип нарушения ФВД (преобладание обструктивного), а у больных с НИПСТ – рестриктивный или смешанный тип (Бакумов П.А. и др., 2014; Габитова Н.Х. и др., 2019). Некоторые исследователи лишь при тяжелых формах заболевания выделяют рестриктивный компонент, а у большинства больных – обструктивный (Соловьева Ю.В., 2013).

При НИП диагностическими критериями считаются необратимая обструкция дыхательных путей, смешанные нарушения средней степени тяжести, снижение диффузионной способности легких и рестриктивные нарушения тяжелой степени тяжести (Супрун Е.Н., 2015; Kuo Ch. S. и др., 2014).

По результатам спирометрии снижение показателей ФЖЕЛ выявлено у 10 (20,83%) пациентов. У 1 пациента с НИПСТ и 3 пациентов с НИПТТ (8,33%) отмечено снижение показателей ФЖЕЛ и ОФВ-1 более чем на 75%, увеличение индекса Тиффно более чем на 70%, что характерно для рестриктивных нарушений ФВД. У 3 пациентов с НИПСТ и 4 пациентов с НИПЛТ (14,58%) изменения носили смешанный характер с преобладанием рестриктивного характера. Обструкция преобладала у 2 пациентов с НИПЛТ (4,17%). Однако у 7 (7,45%) больных с ГБ и ИБС также выявлено преобладание рестрикции.

Основными методами диагностики развития легочно-сердечной недостаточности как осложнения НИП являются ЭКГ и ЭхоКГ. По данным Баранова А.А. (2015), у каждого 6-го больного с НИП имеются признаки перегрузки правых отделов сердца. Для пациентов с НИПТТ типичны повышенное давления в легочной артерии, хроническое легочное сердце и правожелудочковая

недостаточность. Кроме того, у половины пациентов с НИПТТ наблюдается легочная гипертензия и бессимптомная перегрузка правых отделов сердца на ЭКГ.

По нашим данным, у больных НИП легочная гипертензия не выявлена, что, вероятно, связано с высокими компенсаторными возможностями организма. Однако у 2 (4,17%) пациентов было выявлено небольшое расширение правого желудочка.

Одним из методов диагностики заболеваний легких является рентгенологическое исследование. Ведущими признаками НИП являются мозаичный рисунок легких в легких случаях, признаки «воздушного мешка» и полные инфильтративные изменения в умеренных случаях, симптом «матового стекла», выявлен фиброз (Козлов В.К., 2018). В тяжелых случаях наблюдается полный фиброз легких, симптом «сотового легкого» и уменьшение полей органов.

У больных хроническим бронхиолитом рентгенологически через несколько лет выявляются преимущественно мелкие повреждения дыхательных путей и затемнения легких (Бойцова Е.В. и др., 2014). Рентгенологические признаки гиперинфильтрации наблюдались преимущественно в нижних и средних отделах легких. У половины больных с НИПЛТ на рентгенограммах выявляются фибросклеротические изменения, а также весьма распространены плевральные спайки (Золотницкая В.П. и др., 2019; Петрова Д.В. и др., 2014).

У многих пациентов с острой НИП на рентгенограммах не выявляется никаких изменений (Лев Н.С., 2014).

У больных с острой НИП рентгенологически отмечается усиление бронхососудистого рисунка с мелкими очаговыми тенями. При хронической форме НИП, помимо вышеперечисленных, выявляются обструктивные проявления, а в ряде случаев – кальцификация, признаки полного пневмосклероза (Завершинский А.В., 2015; Лепшина С.М. и др., 2017).

Основным признаком НИПТТ являются ретикулярные или ретикуломодулярные характерные изменения в подполях, распространенные билатерально (Авдеев С.Н., 2015; Глаголев Н.А. и др., 2016). Вначале объем легочных полей уменьшается и может быть определен как «матового стекла» (Аверьянов А.В., 2016). Морфологически отмечено, что у 16% больных НИП рентгенологическая картина оставалась без изменений (Черняев А.Л. и др., 2017).

По результатам исследования отмечены такие признаки, как ячеистое усиление легочного рисунка, распространенное затемнение, снижение воздушности, вкрапления очагов пневмофиброза. Распространенные воздушные полости были выявлены у 45 пациентов (32,14%) основной группы.

У большинства пациентов наблюдалось увеличение внешнего вида легких за счет стромального компонента – НИПТТ, у всех – с НИПСТ, а у 14 – с НИПЛТ. Очаги пневмофиброза/пневмосклероза выявлены у 52,14% (n=73) всех больных НИП, тогда как при НИПСТ они встречались только у больных пожилого возраста (n=11) (Карибов А.В. и др., 2017).

Внедрение в практику высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки позволило оценить характер, степень и прогрессирование патологических изменений в легких (Осипов Л.В. и др., 2016; Трухан Д.И., 2007). Выявление интерстициальных заболеваний легких с помощью КТ недостаточно освещено в научной литературе, и в основном дается поверхностная информация.

По данным источников, распространенным симптомом идиопатического интерстициального пневмонита является увеличение размеров нижних долей легких. При НИП на этом фоне выявляются инфильтративные изменения малой плотности (субплевральные, костно-диафрагмальные углы). При этом развиваются односторонние тонкостенные бронхоэктазы, центральная эмфизема, снижается прозрачность (Тюрин И.Е., 2014). Панченкова Л.А. и соавторы показывают умеренную распространенность (30-45%) симптома «матового стекла» при НИПЛТ, характерную для изображения «дерева в почке», деформацию бронхиального дерева.

У детей с НИП описаны перибронхиальный склероз и сужение просвета периферических бронхов (Бойцова Е.В. и др., 2014).

Начальными изменениями в легочной паренхиме при НИПСТ являются мелкие очаговые тени, иногда снижение прозрачности легочной ткани, симптом «матового стекла».

При хроническом течении патологии — диффузное усиление и искажение легочного рисунка, появление «сотового легкого». Вначале признаки выражены слабее, затем развиваются признаки полного фиброза («матовое стекло»),

ретикулярно-фиброзный рисунок, ячеистая светимость, уменьшение легочных полей, высокое положение диафрагмы (Костина Н.Е. и др., 2019).

Пономарев А.Б. и др. (2017), Завершинский А.В. (2015) приводили специфические признаки: неровные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», кистозная облученность.

По результатам некоторых исследователей, признаки «сотового легкого» выявляются в 90% случаев, тогда как при обзорной рентгенографии этот показатель составляет 15–30%. Наибольшие изменения выявляются в базальных и субплевральных отделах легких. По данным Леньшина А.В. и др. (2019), признаки «матового стекла» при НИПТТ характеризуются мозаично-фиброзным утолщением альвеолярных стенок и развитием внутриальвеолярной грануляционной ткани. По результатам нашего исследования, характерным является мезенхимальный тип поражения легочной ткани при НИП по данным компьютерной томографии (72,14%). При НИПСТ и НИПТТ чаще встречается картина «матового стекла», тогда как при НИПЛТ изменения выявляются преимущественно в центральных отделах легких.

Для больных НИПЛТ характерны в основном перибронхиальное уплотнение, очаговая эмфизема, перибронхиальный склероз и сужение периферических бронхов, что достаточно полно описано Леньшиным А.В. и соавторами. (2019). У части пациентов с НИПЛТ при КТ органов грудной клетки были выявлены Y-образные структуры бронхиол (37,5%, n=6). У больных с НИПСТ интерстициальная мезенхима выражена сильнее, что в целом согласуется с данными Панченковой Л.А. (2018). Панлобулярная эмфизема также часто встречается при НИПСТ.

Субсегментарный ателектаз встречается у 17,14% (n=24) пациентов с НИПЛТ (n=2), НИПСТ (n=10) и НИПТТ (n=12). Фибросклеротические изменения в ОГК при КТВР более выражены у больных НИПТТ. Только у некоторых пациентов с НИПСТ и НИПТТ наблюдается картина «сотового легкого» в легких.

Таким образом, анализ полученных в ходе исследования результатов позволил предложить разработку и внедрение математического моделирования для ранней диагностики НИП у пациентов с учетом тяжести течения заболевания, а также сформулировать ряд выводов.

В связи с этим полученные результаты указывают на то, что особое внимание следует уделять анамнезу, клинической картине, результатам лабораторных исследований и результатам КТ. В частности, в анамнезе НИП выявлен синдром артралгии, дебют заболевания в возрасте 40-50 лет; При ИЛФ — начало заболевания после 50 лет, длительное курение; При ЭАА — воздействие потенциального аллергена; При ССД — синдром Рейно; При ЛП - прием блеомицина, амиодарона, циклофосфида, метотрексата, иммунобиологических препаратов.

В клинике НИП - в основном некурящие женщины; при ИЛФ — в основном мужчины, с «барабанными палочками» в руках; при ЭАА - усиление одышки, лихорадка после контакта с аллергеном; при ССД - склеродактилия, сухая истонченная кожа; при ЛП появление респираторных признаков обычно совпадает со временем введения препарата. КТ-признаки при НИП: «матовое стекло», умеренные ретикулярные изменения, симметричные субплевральные зоны сохранной паренхимы, расположенные преимущественно базально; при ИЛФ — «сотовое легкое» с преобладанием субплеврального и базального расположения, выраженные ретикулярные изменения; при ЭАА - «матовое стекло», области с участками пониженной прозрачности; междольковые узлы, интактные, субплеврально сохраненные, равномерно распределены с инвазией в верхние доли; при хроническом течении – субплевральные «соты»; утолщение межсегментарных и внутрисегментарных стенок; при ССД - тот же НИП, расширение пищевода, расширение легочной артерии; при ЛП они такие же, как и НИП, часто как проявление ОБОП могут быть зоны уплотнения, сильно фрагментированное расположение (Vizel A.A. и др., 2017; Шамсутдинова Н.Г. и др., 2019).

Следует отметить, что системные заболевания соединительной ткани, лекарственные поражения легких и экзогенный аллергический альвеолит могут иметь рентгенологическую картину НИП. Для системной склеродермии характерно возникновение синдрома Рейно, который часто на много лет предшествует поражению паренхимы. Соответственно, КТ-снимок включает в себя набор рентгенологических проекций, как описано выше. Важным дополнительным признаком на КТ является расширение пищевода за счет склероза периэзофагеальных тканей позади пищевода. Этот признак можно обнаружить еще

до того, как произойдет повреждение легочной паренхимы. Другим рентгенологическим признаком ССД является расширение легочной артерии, отражающее тяжелую легочную гипертензию, которая встречается примерно у 20% больных ССД (Литвиненко Е.А., 2017).

Хроническую и подострую формы ЭАА очень трудно отличить рентгенологически от НИП. По результатам исследований (Distefano G. et al., 2020; Ichikado Kazuya, 2014; Yagihashi Kunihiro et al., 2016), основанных на сравнительном анализе данных КТ у пациентов, более характерным является появление при ЭАА очаговых участков прозрачности с воздушными карманами, без кровеносных сосудов, без централизованных очагов, а также отсутствие преобладания субдолькового расположения поражения. В то же время полный анализ этиологических факторов ЭАА позволяет поставить правильный диагноз, однако даже в случаях явного ЭАА пациенты не всегда могут определить аллерген, вызывающий его. Важным диагностическим тестом, облегчающим дифференциальную диагностику ЭАА от НИП, является цитологический анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Появление в клеточном осадке более 50% Т-лимфоцитов (в отдельных случаях) свидетельствует в пользу диагноза ЭАА.

При ЛП наиболее распространенными препаратами, вызывающими пневмопатии типа НИП, являются блеомицин, циклофосфамид, метотрексат и амиодарон. Примерная хронологическая связь между приемом лекарственных препаратов и развитием интерстициального процесса в легких обычно помогает правильно интерпретировать диагноз. На практике описаны случаи отсроченных лекарственных реакций в течение нескольких лет после окончания лечения. Например, у пациентов, получавших цитостатический препарат кармустин по поводу опухолей головного мозга, проявления НИП наблюдались спустя десятилетия после последнего курса химиотерапии. Лекарственная НИП как самостоятельное заболевание не имеет явных отличий от НИП, за исключением возможной локализации процесса в верхних долях, что не всегда имеет место (Аверьянов А.В. и др., 2016; Овчаренко С.И. и др., 2019).

До проведения крупных сравнительных исследований было установлено, что ошибочная диагностика НИП была очень распространена. Таким образом,

исследователи оценили соответствие между рентгенологической и морфологической диагностикой у пациентов с ИИП (Lee P.J. et al., 2012; Søyseth V. et al., 2015).

Оказалось, что два независимых рентгенолога правильно диагностировали ИЛП у 71% пациентов, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией — у 79% пациентов, десквамативную интерстициальную пневмонию — у 63% пациентов, а правильная интерпретация НИП была определена только у 9% пациентов. Впоследствии ряд исследований показал, что основными различиями в КТВР между ИЛФ и НИП являются выраженность клеточной дегенерации при ИЛФ признака «матового стекла» (признак НИП). Другой характерной чертой НИП, которая не наблюдается при ИЛФ, является наличие симметричных тонких субплевральных линий сохраненной легочной ткани (subpleural sparing), а также ретикулярных и воспалительных изменений.

Также были проведены исследования по дифференциации НИП, связанной с ВИЧ-инфекцией (Mirtsxulava N.G., 2014) и аспирационной пневмонии (Петрова Д.В. и др., 2013).

Наиболее сложной задачей является дифференциация НИП от десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) (Аверьянов А.В. и др., 2016), которая характеризуется возникновением преимущественно у активных курильщиков (чаще у мужчин), при этом НИП в ряде случаев развивается и у некурящих женщин. При ДИП в большей степени, чем при НИП, отчетливо выражены воспалительные изменения в крови, то есть СОЭ превышает 50 мм/ч и повышается СРБ, уровень лактатдегидрогеназы. В жидкости БАЛ на фоне повышенного общего цитоза обычно обнаруживаются бурые макрофаги, умеренная эозинофилия и нейтрофилез, тогда как для НИП характерен умеренный лимфоцитоз или нейтрофилез. При КТ грудной клетки, как и при НИП выявляются двусторонние «матовые стекла», расположенные в периферических и базальных отделах легких. Однако существенные изменения ДИП могут локализоваться в верхних долях легких, что нетипично для НИП. В целом для «матового стекла» при ДИП характерна мозаичная картина, при которой пораженные участки чередуются с нормальной паренхимой, напоминающей воздушные мешки при ЭАА. Ретикулярные изменения

обычно менее выражены, но утолщение бронхов почти всегда обнаруживается в результате длительного курения. ДИП очень быстро поддается лечению системными стероидами и часто проходит бесследно.

Таким образом, исследования показали, что клиническое течение неспецифической интерстициальной пневмонии схоже с идиопатическим легочным фиброзом, экзогенным аллергическим альвеолитом, системной склеродермией и лекарственной пневмонией. При проведении дифференциальной диагностики неспецифической интерстициальной пневмонии и других заболеваний легких особое внимание следует уделять анамнезу, клинической картине, лабораторным данным и КТ-признакам.

ВЫВОДЫ

1. Основными симптомами, общими для всех форм неспецифической интерстициальной пневмонии, являются сухой кашель, прогрессирующая одышка, чаще всего без лихорадки; наличие интерстициального типа инфильтрации легочной ткани по данным компьютерной томографии, очагов уплотнения, очаговых и распространенных фиброзно-склеротических изменений в обоих легких, преимущественно в центральных, базальных и заднебазальных отделах легких, многочисленных «сотовых» изображений легких, начальных признаков появления участков эмфизематозно-буллезного воздушного отека позволяет проводить раннюю диагностику при легком течении НИП.

2. При обострении неспецифической интерстициальной пневмонии увеличение уровня протеолитического фермента нейтрофильной эластазы НИП в 2,2 раза при легком течении и в 2,4 раза при тяжелом течении имеет важное значение для составления оптимального плана лечения и улучшения прогноза заболевания.

3. При сравнении концентраций воспалительных биомаркеров, при легком и тяжелом течении НИП, соответственно: повышение цитокинов периферической крови ИЛ-1 β в 3,3 и 3,1 раза, ИЛ-17А в 4,7 и 4,1 раза и нейтрофильной эластазы в 2,2 и 2,4 раза считаются критериями ранней диагностики развития неспецифической интерстициальной пневмонии.

4. Математическая модель ранней оценки тяжести течения НИП обеспечивает соответствие прогнозируемого результата фактическому в 69,2%, 83,1% и 94% случаев у пациентов с тяжелым, средним и легким течением НИП соответственно, что позволяет разработать индивидуальный дифференцированный подход к лечению пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.Ю. Компоненты системы «протеиназы-антипротеиназы» в индуцированной мокроте больных хронической обструктивной болезнью легких// Пульмонология – 2012. - №5. – С.33-36.
2. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: современные подходы к терапии // Практик. пульмонология. - 2015. - №1. - С.22-31.
3. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Грицан А.И., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Киров М.Ю., Козлов Р.С., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России// Анестезиология и реаниматология. – 2022. - №1. – С. 6-35.
4. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение.// Изд-во МИА, Москва. – 2016. – 245 с.
5. Аверьянов А.В. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу (ч. I). //Клиническая практика. -2016. -№27(3). – С.73-76.
6. Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. –Т. 27., – № 5. – С. 5-11.
7. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. // Изд-во ЭЛБИ-СПб, СПб. - 2015. - 176 с.
8. Амосова Н. А., Сперанская А. А., Золотницкая В. П., Нестерович И. И., Ночевная К. В. Сопоставление нарушений кровообращения в легких, выявляемых при рентгеновской и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, с суставными изменениями при магнитной резонансной томографии у больных ревматоидным артритом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Том 15 №2(58). – С. 11-16.

9. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. //Гематология и трансфузиология. – 2019. - №64(2). – С.211-221.)
10. Аралов Н.Р., Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Холлиев Р.Х. Диагностическая значимость IL-8 и IL-12 при различных формах интерстициальной болезни легких //Доктор ахборотномаси. -2018. - № 1. - С.14-16.
11. Аралов Н.Р., Носирова Д.Э., Рустамова Ш.Ш., Окбоев Т.А., Дусанов А.Д., Юлдашева Д.А. Роль полиморфного локуса гена ЭНОС3 и взаимосвязь противо-, провоспалительных цитокинов при семейной бронхиальной астме // Достижения науки и образования. Иваново. – 2019. – № 9 (50). – С. 34-39.
12. Аралов Н.Р., Рахимов М.М., Носирова Д.Э., Рустамова Ш.Ш. Клиническая и бронхоскопическая характеристика воспалительного процесса у больных с хронической обструктивной болезнью легких //Вопросы науки и образования. – Октябрь, 2019. – № 25 (74). Москва. – С. 55-63.
13. Ашерова И.К., Попов С.Д., Мягкова М.А., Ильина Н.А., Тараканова В.В., Выборнов А.В., Власова А.В. Тяжелый облитерирующий бронхобронхиолит, ассоциированный с синдромом Стивенса–Джонсона// Пульмонология. – 2015. - №25 (4). - С.497–500.
14. Бабанов С.А. Проблемы дифференциальной диагностики саркоидоза // Новости медицины и фармации. - 2013. - №454. - С. 7-11)
15. Байрамова Р.С. Определение активности нейтрофильной эластазы при обострении хронической обструктивной болезни легких кандидо бактериальной этиологии//Биомедицина. – 2016. - №4. – С.84-87.
16. Бакумов П.А., Ковальская Е.Н., Зернюкова Е.А., Кочетова Е.И., Алексеев Е.Г. Профессиональная бронхиальная астма// Лекарственный вестник. – 2014. - №1 (53) Том 8. – С.18-30.

17. Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей первых двух лет жизни: Автореф...канд.мед.наук. – Москва, 2017. – 24 с.
18. Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Сурфактант-антибактериальная терапия острой экспериментальной пневмонии: морфологическая оценка и анализ состояния процессов протеолиза //Вісник морфології. – 2014. – Т. 20., – № 2. – С. 268-273.
19. Богатова Е.И., Вагапова А.Ф., Галкина М.В., Селезнева Н.М. Неспецифическая интерстициальная пневмония в реальной клинической практике. //В сборнике: Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема Материалы II межрегиональной научно-практической конференции. – 2018. – С. 18-23.
20. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей//Детские инфекции. – 2014. - №2. – С.24-28.
21. Визель А.А. , Визель И.Ю. , Амиров Н.Б. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы.// Вестник современной клинической медицины. - 2017. - №10(1). – С.14-21.
22. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Дегтярева С.А., Дмитриева Л.И., Евгущенко Г.В., Лепеха Л.Н. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). //Пульмонология. – 2018. – Т. 28., № 4. – С. 490-495.
23. Встраиваемые информационно-измерительные системы для медицинских приборов : учебно-методическое пособие / М.В. Бабич, А.В. Чистяков, В.А. Сирица ; М-во науки и высшего образования РФ.— Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2022.— 80 с.
24. Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Черезова К.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит у новорожденного ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. - №64(5). – С.226-229.

25. Глаголев Н.А., Сахно Ю.Ф., Блинов В.С.. Компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и плевры (обзор) //Вестник РУДН, Серия Медицина. – 2016. - №1. – С.39-53.

26. Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией. //Пульмонология. – 2021. - №31(3). – С.311-319.

27. Дифференциальная диагностика и лечение очаговых и диссеминированных заболеваний легких. Учебно-методическое пособие /сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Х.А. Хамидова, Т.Е. Юркова, И.В. Воеводина, И.А. Макарова; под ред. Л.А. Панченковой; МГМСУ.- М.:РИО МГ МСУ, 2018.- 42 с.

28. Долгушин И.И. Физиологические особенности нейтрофильных гранулоцитов, характеристика нейтрофильных гранулоцитов и методы оценки их функционального статуса. Германия – Изд-во: Ламберт, 2011. - 248 с.

29. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы //Инфекция и иммунитет. – 2019. - Т. 9, №1, С. 9-38.

30. Дудла Л.Б., Рязанова Е.А., Пелех Я.А. Клинический случай диагностики идиопатической интерстициальной пневмонии (криптогенная организирующая пневмония) // Медицина транспорта Украины. – 2011. – № 2 (38). – С. 096-099.

31. Завершинский А.В. Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). - 2015. - Volume 5. Issue 12. – С.1638.

32. Загаштокова А.Х. Влияние глюкокортикостероидов и контрикала на активность протеолиза и его ингибиторов при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : Автореф...канд.мед.наук. – Москва, 2011. – 25 с.

33. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Яковлева Н.С. Особенности лучевой картины внебольничной пневмонии при интерстициальных заболеваниях легких // Лучевая диагностика и терапия. - 2019. - № 2 (10). - С. 72-79.
34. Ибадов Р.А., Арифжанов А.Ш., Юлдашев У.К., Стрижков Н.А., Шаниева З.А., Абдуллаева С.Д., Ибрагимов С.Х. Особенности респираторной тактики при двусторонней интерстициальной пневмонии на фоне хронического отторжения. //Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18., № 4. – С. 459-463.
35. Иванов В.В., Харитонов М.А., Железняк И.С., Серговец А.А., Журкин М.А., Садыков Р.Р., Николаев А.В., Бондаренко А.И. Новые подходы к применению спиральной компьютерной томографии у военнослужащих с внебольничной пневмонией тяжелого течения// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. - №3(51). – С.114-118.
36. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция //Доктор.Ру. – 2018. – № 4 (148). – С. 14-17.
37. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича, Баранова О.П., Богданов А.Н.. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. -560 с.
38. Кабанова А.А. Эластазная активность ротовой жидкости пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области //Известия высших учебных заведений. Поволжский район. Медицинские науки. – 2014. – Т.30, №2. – С. 68-75.
39. Казачков Е.Л. К вопросу о новой классификации идиопатических интерстициальных пневмоний. //В сборнике: Актуальные вопросы патологоанатомической практики. Материалы научно-практической патологоанатомической конференции Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 30-летию

основания Челябинского областного патологоанатомического бюро. Под редакцией Казачкова Е.Л. - 2014. - С. 30-33.

40. Казымова Д.В. Интерстициальные болезни легких у детей: клиничко-лучевая характеристика: Автореф...канд.мед.наук. – Уфа, 2015. – 24 с.

41. Кардангушева А.М., Сабанчиева Х.А. Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске. //Пульмонология. – 2018. – Т. 28., № 5. – С. 622-625.

42. Каретникова В.М., Петрунько И.Л. Клинический случай идиопатической интерстициальной пневмонии: экспертные подходы.// Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4., № 2. – С. 29-32.

43. Карибов А.В., Трошин А.В., Евдокимова Ж.А. Особенности диагностики интерстициальных пневмоний в условиях флюорографического скрининг. //Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – С. 86.

44. Ковальчук, Л.В. Иммунология. Практикум: моногр. / Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатьева, Л.В. Ганковская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 176 с.

45. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей. //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. - №(70). – С.15-25.

46. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). - Благовещенск, 2012. - 124 с.

47. Косарев, В.В. Справочник врача пульмонолога [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – М. : Феникс, 2011. – 448 с.

48. Костина Н.Э., Малявин А.Г., Хвостикова А.Е., Пустохина О.Е. Опыт диагностики синдрома Германского-Пудлака при рентгенологическом паттерне обычной интерстициальной пневмонии. //Терапия. – 2019. – Т. 5., № 5 (31). – С. 112-115.

49. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 242 с.
50. Кравцов А.Л. Формирование внеклеточных ловушек – эффективный механизм защиты организма от патогена // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. - №112. – С. 69-74.
51. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Современные подходы к лечению внебольничных пневмоний (обзор литературы)// Бюллетень. . – 2014. – Выпуск 52– С. 110-120.
52. Кузьков В. В., Лапин К. С., Фот Е. В., Киров М. Ю. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 47-61.
53. Куражов А. П., Завадовская В. Д., Зоркальцев М. А., Килина О. Ю., Гербек И. Э., Маевская З. А. Перспективы использования сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в индикации и дифференциальной диагностике опухолевых процессов органов грудной клетки// Russian electronic journal of radiology. – 2012. - Том 2 №4. – С.46-57.
54. Лев Н.С., Розина Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. №1. – С.15-21.
55. Лев Н.С., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей (диагностика и лечение). Клинические рекомендации. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2017. - №4. – С. 10-17.
56. Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А. Клинико-рентгенологические особенности организующейся пневмонии (обзор литературы, собственные клинические наблюдения)// Бюллетень. – 2019. - Выпуск 72. – С. 85-102.

57. Лепшина С.М., Миндрул М.А., Мирошниченко Д.С., Юровская Е.И., Литвин Д.О., Садовник Е.Е., Джеджеица Е.В.. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких. //Университетская клиника. – 2017. - Т. 12, № 3. - С. 60 - 63.
58. Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии. //Медицинский Совет.- 2015. - №(11). – С.22-27.
59. Линденбратен Л.Д. Медицинская радиология. Основы лучевой диагностики и лучевой терапии [– М. : Медицина, 2013. – 480 с.
60. Листопадова М.В. Совершенствование мониторинга больных саркоидозом в условиях амбулаторно-стационарного наблюдения: Автореф...канд.мед.наук. – Смоленск, 2015. – 24 с.
61. Литвиненко Е.А. Оптимизация диагностики интерстициальных заболеваний легких методом компьютерной томографии: Автореф...канд.мед.наук. – Краснодар, 2017. – 23 с.
62. Лихачева Н.С. Маркеры воспаления, состояние липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушение противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией: Автореф...канд.мед.наук. – Пермь, 2014. – 24 с.
63. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. Клинический подход к иммунокоррекции при внебольничной пневмонии// Медицинский Совет. – 2017. - №11. – С.58-63.
64. Макарьянц Н., Лепеха Л., Шмелев Е. и др. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенно-аллергического альвеолита // Врач. - 2013. - № 2. - С. 7-12.
65. Мизерницкий Ю. Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы// Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2014.— № 2. — С. 4-12.

66. Мирцхулава Н.Г. Случай острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. //Практическая пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 51-55.
67. Мустафакулова Н.И., Абдулаева Д.Ю., Партави М.С.. Особенности течения и терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита в Республике Таджикистан //Вестник Авиценны. – 2016. - №2. – С.64-69.
68. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. //Научно-практическая ревматология. -2013. - №51(5). - С.545-552. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>
69. Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск). //Пульмонология. – 2017. – Т. 27., № 6. – С. 740-747.
70. Негруца К.В. Нарушение функции нейтрофилов как один из механизмов формирования воспаления у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и внебольничной пневмонии: Автореф...канд.мед.наук. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.
71. Недоспасов С.А. На свете есть только один фактор некроза опухолей. //Медицинская иммунология. – 2020. - №22(6). – С.1221-1224.)
72. Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ американского торакального и европейского респираторного обществ.// Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 9-24.
73. .Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии / Ю.К. Новиков // Рус.мед. журн. – 2011. – Т. 14. – № 7. – С. 537-543.
74. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Осадчая В.А., Капустина В.А. Мультидисциплинарный подход к диагностике неспецифической

интерстициальной пневмонии (клиническое наблюдение) //Пульмонология. – 2019. – Т. 29., № 1. – С. 106-111.

75. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Капустина В.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91., № 3. – С. 101-106.

76. Оралбекова, Ж.М. Клинико-морфологические особенности и предикторы неблагоприятного прогноза при внебольничной пневмонии: Автореф...канд.мед.наук. – Москва, 2013. – 28 с.

77. Осипов Л.В. , Долгушин М. Б. , Михайлов А. И. , Эпель Б. , Румянцев К. А. , Туроверов К. К. , Верхуша В. В. , Куликова Е. Ю. . Заглянуть в человека: визуализация в медицине// Вестник РГМУ. - 2016. – 4. – С.3-14.

78. Патент №2558843 Россия. G01N33/53 Способ лабораторной диагностики пневмонии. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Ковалькова Н.А. (RU). Дата подачи заявки: 09.07.2014. Опубликовано: 10.08.2015 Бюл. № 22.

79. Патент №2670148 Россия. C12Q1/68. Способы прогнозирования риска интерстициальной пневмонии. Шварц Дэвид А., Фингерлин Таша И., Вэймин (US). Дата публикации заявки: 20.03.2017 Бюл. № 8; Опубликовано: 18.10.2018 Бюл. № 29.

80. Первакова М.Ю., Титова О.Н., Шумилов А.А., Лапин С.В., Суркова Е.А., Эмануэль В.Л. Особенности показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с дефицитом альфа-1-антитрипсина. //Медицинский Совет. – 2016. - №15. – С.18-22.

81. Первичные иммунодефициты: Руководство для пульмонологов (1-е издание). /Международная организация пациентов с первичными иммунодефицитами (IPOPI), 2019 г.-12 с.

82. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А., Капустьян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача //Практическая пульмонология. – 2014. - №1. – С. 34-38.

83. Петрова Д.В., Корнилова Т.А., Цеймах И.Я., Крамарь И.П., Белякова И.И., Соснова О.Л., Шойхет Я.Н. Особенности клинического течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от морфологического варианта. //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118., № 3. – С. 47-51.

84. Петрова Д.В., Шойхет Я.Н., Корнилова Т.А., Цеймах И.Я., Крамарь И.П., Белякова И.И., Соснова О.Л. Частота и особенности "системных" проявлений у пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями в условиях пульмонологического отделения. //Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 1. – С. 26.

85. Петрова Д.В., Черняев А.Л., Тюрин И.Е., Гаус О.В. Клинико-рентгеноморфологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии при гиперчувствительном пневмоните. //Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 52-57.

86. Пономарев А.Б., Аблицов Ю.А., Аблицов А.Ю., Попова Е.Н., Кудряшова В.А., Василяшко В.И., Орлов С.С. Современные аспекты мининвазивной диагностики идиопатических вариантов интерстициальных болезней легких //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12., № 3. – С. 81-85.

87. Пономарева Е.Ю., Архангельская Е.Е., Ландфанг С.В. Интерстициальные заболевания легких в практике пульмонологического и ревматологического отделений многопрофильного стационара// Клиническая медицина. – 2014. - №6. – С.47-52.

88. Пономарева Л.А., Нурбаева К.С., Воробьев А., Коротков Д.А., Попова Е.Н. Клиническое значение факторов фиброза и ангиогенеза при идиопатических интерстициальных пневмониях. //В сборнике: Генетика в системе медицинских наук Материалы I межвузовской междисциплинарной

научно-практической студенческой конференции, посвященной 30-летию кафедры медицинской генетики Сеченовского Университета. - 2018. - С. 54-56.

89. Попова, Е. Н.; Лебедева, М. В.; Пономарёв, А. Б.; Попова, И. А.; Фомин, В. В. Интерстициальный фиброз легких: роль факторов ангиогенеза, пути торможения прогрессирования // Терапевт. арх. - 2014. - № 8. - С. 23-28.

90. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. В.В. Салухова, М.А. Харитонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.

91. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2009.

92. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М. : Практическая Медицина, 2006. – 320 с.

93. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. - М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

94. Респираторная медицина// Под ред. академика РАН А.Г.Чучалина. – Москва, «Литтера». – Том 1. – 2017. – 641 с.

95. Романова Е.Н., Говорин А.В. Генетический полиморфизм TNF- α , IL-10, eNOS у больных гриппом A/H1N1, осложненным пневмонией // Терапевтический архив. - 2013. - №3, – С.58-62.

96. Рубцов Ю.Е. Клинико-патогенетические и функциональные особенности внебольничных пневмоний тяжелого течения у военнотружущих молодого возраста: Автореф...канд.мед.наук. – Санкт-Петербург, 2015. – 24 с.

97. Сабиров Д.М., Мухитдинова Х.Н., Росстальная А.Л., Хайдарова С.Э. Применение искусственной вентиляции легких при критических состояниях у детей// Вестник экстренной медицины. – 2015. - №2. – С.66-73.

98. Сабитова, Р.Я. Внебольничная пневмония у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией: особенности клинических и

лабораторных проявлений / Р.Я. Сабитова, А.В. Жестков, Т.А. Алпатова //Атмосфера. – 2012. – № 3. – С. 23-27.

99. Семенов А.В., Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Хемилюминесцентное определение активности нейтрофилов периферической крови при аллергических болезнях легких у детей с грибковой сенсibilизацией // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 10. - С. 47-50.

100. Соловьева Ю.В. Клиническое значение протеолиза антипротеолиза у детей с врожденными пороками развития бронхолегочной системы и муковисцидозом: Автореф...канд.мед.наук. – Москва, 2013. – 24 с.

101. Сперанская, А.А. Комплексное компьютерно-томографическое и радионуклидное исследование в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких: Автореф...докт.мед.наук. – СПб, 2013. – 32 с.

102. Супрун Е.Н. Аллергодиагностика// Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. - №1. – С.38-44.

103. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам// Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. - № 4 (43). – С.44-48.

104. Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий - цитокины // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2011. - № 1 (24). -С. 36-40.

105. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л. и др. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. // Русский медицинский журнал. – 2020. - №11.–С.59-63.)

106. Трухан Д.И. Интерстициальные болезни легких // Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения: учеб. пособие. - Ростов н/Д: Феникс, 2007. - 224 с.

107. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / Под ред. И.Е. Тюрина. - СПб., 2003. - С. 326-331.

108. Тюрин И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких // Лучевая диагностика. - 2014. - № 3. Спецвыпуск. - С. 28–32.
109. Убайдуллаев А.М., Убайдуллаева Н.Н. ХОБЛ и сочетанная кардиальная патология у курящих. / Сборник резюме 21-го Национального конгресса по болезням органов дыхания./Уфа. – 25-28 октября 2011. – №24. – С. 23.
110. Убайдуллаев С.А., Убайдуллаев А.М. Пульмонологическая служба в Узбекистане // Пульмонология. – 2018; – №28(6). – С. 767-769.
111. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхиолитом/А.А. Баранов. – 2015. – 14 с.
112. Федосеев Г.Б. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких// Пульмонология – 2012. – №5. – С.33-36.
113. Фесенко О.В., Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 56-59.
114. Фролова Т.И. Оптимизация диагностики часто встречающихся интерстициальных заболеваний легких.: Автореф...канд.мед.наук. – Ставрополь, 2013. – 24 с.
115. Целоусова О.С. Роль генов систем протеолиза и медиаторов воспаления в формировании предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания : Автореф...канд.биол.наук. – Уфа, 2011. – 24 с.
116. Черкес Ф.К., Богоявленская Л.Б., Бельская Н.А. Микробиология /под.ред.Ф.К.Черкес/ - М.: Альянс, 2018. -512 с.
117. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и патологическая анатомия // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 51-55.

118. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний. //Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (148). – С. 5-8.
119. Чигищев, А.П. Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых: Автореф...канд.мед.наук. – Самара, 2015. – 25 с.
120. Чичкова Н.В., Щедрина И.С. Криптогенная организуемая пневмония-относительно благоприятный вариант интерстициального заболевания легких.// В книге: Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Москва, 2012. - С. 38-48.
121. Чучалин, А.Г. Пульмонология. Белая книга // Пульмонология. - 2004. - № 1. - С. 7-36.
122. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких// Пульмонология – 2014. - №3. – С.15-36.
123. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. //Пульмонология. – 2015. -№25(2). – С.133-142.
124. Шамсутдинова Н.Г., Дьякова Е.В., Ахмадиева А.Р., Мингазова Л.И., Спиридонова Н.С. Интерстициальные заболевания легких у больных ревматическими заболеваниями. // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17., № 6-1. – С. 64-66.
125. Шевелева Е.В. Особенности легочно-сердечной гемодинамики и кинетики диафрагмы у больных идиопатическими интерстициальными пневмониями.: Автореф...канд.мед.наук. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.
126. Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии. //Клиницист. – 2017. – Т. 11., № 3-4. – С. 10-16.
127. Щербак В.В., Кубышкин А.В. Изменения в системе протеолиза и перекисного окисления липидов при использовании ингибиторов протеиназ и

антиоксидантов в лечении экспериментальной пневмонии //Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5., № 2. – С. 58-59.

128. Щербак В.В., Кубышкин А.В. Влияние применения ингибиторов протеиназ и антиоксидантов на формирование воспаления при экспериментальной пневмонии //Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т. 6., № 3. – С. 57-63.

129. Щербак В.В., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В. Изменения неспецифических протеиназ и их ингибиторов при коррекции течения экспериментального воспаления легких антибиотиками, ингибиторами протеиназ и антиоксидантами //Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 3-1. – С. 383-386.

130. Щупакова А.А. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2016. – Т.15, №2. – С.17-26.

131. Юдин А.А., Юдин А.Л., Никитин А.Э., Юматова Е.А., Лошкарева Е.О., Татаринова В.К. Диагностика и лечение острой интерстициальной пневмонии//Российский медицинский журнал. – 2015. – Т.21., № 3. – С. 54-56.

132. Юдин А.А., Татаринова В.К. Идиопатические интерстициальные пневмонии: фокус на классификацию, патологию и диагностику. //Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 1. – С. 57-70.

133. Юдин А.А., Юдин А.Л., Татаринова В.К., Афанасьева Н.И., Григорьев С.П. Острая интерстициальная пневмония на фоне декомпенсированной застойной сердечной недостаточности: принципы лечения на примере клинического случая. //Лечебное дело. – 2017. – № 2. – С. 88-95.

134. Юмартова О.Т. Динамика функции внешнего дыхания у больных с идиопатической интерстициальной пневмонией и фиброзирующим

альвеолитом, получающих активную иммуносупрессивную терапию. //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4., № 4. – С. 374.

135. Яковлев А.А., Абакумов А.И., Костюшко А.В., Маркелова Е.В. Цитокины как индикаторы состояния организма при инфекционных заболеваниях. Анализ экспериментальных данных // Компьютерные исследования и моделирование. – 2020. - Т. 12 № 6. - С. 1409–1426.

136. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PQ – 4947-sonli «O‘zbekiston Respublikasini rivojlantirishning beshta asosiy yo‘nalishi bo‘yicha Harakatlar strategiyasi» Farmoni // O‘zbekiston Respublikasi Qonun hujjatlari to‘plami – 2017. –№2. – 3-8 b.

137. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining.2017 yil 20 iyundagi PQ-3071-sonli «O‘zbekiston Respublikasi aholisiga 2017-2021 yillarda ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam ko‘rsatishni yanada rivojlantirish chora–tadbirlari to‘g‘risidagi» Qarori. //https://lex.uz/docs/3238680

138. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 7 dekabrda «O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar to‘g‘risidagi» 5590-son Farmoni. // https://lex.uz/docs/4096197

139. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019-yil 13-fevraldagi «Ixtisoslashtirilgan ftiziatriya-pulmonologik yordam ko‘rsatish tizimini takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risidagi» PQ-4191-son Farmoni //https://lex.uz/docs/4201088.

140. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi «2022 — 2026-yillarga mo‘ljallangan yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida» PF-60-son Farmoni https://lex.uz/docs/-5841063.

141. Nafas olish tizimi kasalliklari bilan og‘rigan bemorlarga tibbiy yordam ko‘rsatish standartlari (XKT kodi 10J13) 12.09.2009 // https://www.minzdrav.uz/ documentation/detail. Php

142. Nazarov F.Yu., Yarmatov S.T. Shifoxonadan tashqari zotiljamning kattalardagi klinik xususiyatlari// Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – SI-2.1- C.36-39.)

143. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277-304.

144. Anderson J., Thang C.M., Thanh L.Q., Dai V.T.T., Phan V.T., Nhu B.T.H., Trang D.N.X., Trinh P.T.P., Nguyen T.V., Toan N.T., Harpur C.M., Mulholland K., Pellicci D.G., Do L.A.H. and Licciardi P.V. Immune Profiling of Cord Blood From Preterm and Term Infants Reveals Distinct Differences in Pro-Inflammatory Responses. //Front. Immunol. – 2021. - 12:777927. doi: 10.3389/fimmu.2021.777927

145. Antonelli A., Di Maggio S., Rejman J., Sanvito F., Rossi A., Catucci A., Gorzanelli A., Bragonzi A., Bianchi M.E., Raucci A. The shedding-derived soluble receptor for advanced glycation endproducts sustains inflammation during acute Pseudomonas aeruginosa lung infection. Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. - 2017 Feb; - №1861(2). - P. 354-364.

146. Ayala P., Vivar R., Montalva R., Olmos P., Meneses M., Borzone G.R. Elastin degradation products in acute lung injury induced by gastric contents aspiration. //Respir. Res. - 2018 Aug - №31;19(1). - P. 165.

147. Barratt S.L., Creamer A., Hayton C., Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview.// J. Clin. Med. – 2018. - Aug 06;7(8). doi: 10.3390/jcm7080201.

148. Boskabadi H., Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review //Pediatrics & Neonatology. - 2018, August. - Volume 59, Issue 4. - P. 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.10.004>)

149. Boxio R., Wartelle J., Nawrocki-Raby B., Lagrange B., Malleret L., Hirche T., Taggart C., Pacheco Y., Devouassoux G., Bentaher A. Neutrophil

elastase cleaves epithelial cadherin in acutely injured lung epithelium.// *Respir Res.* - 2016 Oct. – P.117-129.

150. Butler A., Walton G.M., Sapey E. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease //*COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2018. - Volume 15, Issue 4. - P.392-404. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1476475>

151. Ceelen J.J.M., Schols A.M.W.J., van Hoof S.J., de Theije C.C., Verhaegen F., Langen R.C.J. Differential regulation of muscle protein turnover in response to emphysema and acute pulmonary inflammation. // *Respir. Res.* - 2017 May 2; – №18(1). - P. 75.

152. Challa A.A., Vukmirovic M., Blackmon J., Stefanovic B. Withaferin-A reduces type I collagen expression in vitro and inhibits development of myocardial fibrosis in vivo. // *PLoS One.* - 2012; - №7(8). - P. 429-89.

153. Cheng W., Duncan K.E., Ghio A.J., Ward-Caviness C., Karoly E.D., Diaz-Sanchez D., Conolly R.B., Devlin R.B. Changes in Metabolites Present in Lung-Lining Fluid Following Exposure of Humans to Ozone. // *Toxicol Sci.* - 2018 Jun 1;- №163(2). - P. 430-439.

154. Chiba N, Shimada K, Chen S, Jones HD, Alsabeh R, Slepentin AV, Peterson E, Crother TR, Arditi M. Mast cells play an important role in chlamydia pneumoniae lung infection by facilitating immune cell recruitment into the airway. // *J. Immunol.* - 2015 Apr 15;- №194(8): - P. 3840-51.

155. Churg A., Muller N.L. Cellular vs Fibrosing Interstitial Pneumonias and Prognosis. A Practical Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias and Pathologically / Radiologically Similar Conditions // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1566-1570.

156. Cott C., Thuenauer R., Landi A., Kühn K., Juillot S., Imberty A., Madl J., Eierhoff T., Römer W. *Pseudomonas aeruginosa* lectin LecB inhibits tissue repair processes by triggering β -catenin degradation. // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2016 Jun; - №1863(6 Pt A). - P. 1106-18.

157. Dai C., Basilico P., Cremona T.P., Collins P., Moser B., Benarafa C., Wolf M. CXCL14 displays antimicrobial activity against respiratory tract bacteria and contributes to clearance of *Streptococcus pneumoniae* pulmonary infection. // J. Immunol. - 2015 Jun 15; - №194(12). - P. 5980-9.
158. De Brouwer B., Drent M., van den Ouweland J.M.W., Wijnen P.A., van Moorsel C.H.M., Bekers O., Grutters J.C., White E.S., Janssen R. Increased circulating desmosine and age-dependent elastinolysis in idiopathic pulmonary fibrosis. // Respir Res. - 2018 Mar 20; - №19(1). - P. 45.
159. Dhar J., Barik S. Unique nonstructural proteins of Pneumonia Virus of Mice (PVM) promote degradation of interferon (IFN) pathway components and IFN-stimulated gene proteins. // Sci Rep. - 2016 Dec 1; - №6. - P. 38139.
160. Diorio C., Shaw P.A., Pequignot E. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children //Blood Adv. – 2020. - №4 (20). – P.5174–5183. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002592>
161. Distefano G., Fanzone L., Palermo M., Tiralongo F., Cosentino S., Inì C., Galioto F., Vancheri A., Torrisi S.E., Mauro L.A., Foti P.V., Vancheri C., Palmucci S., Basile A. HRCT Patterns of Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review. //Diagnostics. – 2020. - № 10, 244. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040244>)
162. Drey Mueller D., Uhlig S., Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2015 Feb 15; - №308(4). - P. 325-43.
163. DuMont A.L., Karaba S.M., Cianciotto N.P. Type II Secretion-Dependent Degradative and Cytotoxic Activities Mediated by *Stenotrophomonas maltophilia* Serine Proteases StmPr1 and StmPr2. // Infect. Immun. - 2015 Oct;- №83(10). - P. 3825-37.
164. Eddy J.L., Schroeder J.A., Zimble D.L., Caulfield A.J., Lathem W.W. Proteolysis of plasminogen activator inhibitor-1 by *Yersinia pestis*

remodulates the host environment to promote virulence. // J. Thromb. Haemost. - 2016 Sep; - №14(9). - P. 1833-43.

165. El Rayes T., Catena R., Lee S., Stawowczyk M., Joshi N., Fischbach C., Powell C.A., Dannenberg A.J., Altorki N.K., Gao D., Mittal V. Lung inflammation promotes metastasis through neutrophil protease-mediated degradation of Tsp-1. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 2015 Dec 29; - №112(52). - P. 16000-5.

166. Fischer B.M., Pavlisko E., Voynow J.A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease/antiprotease imbalance, and inflammation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2011. – V. 6. – P. 413-421.

167. Franz J., Jerome J., Lear T., Gong Q., Weathington N.M. The Human IL-22 Receptor Is Regulated through the Action of the Novel E3 Ligase Subunit FBXW12, Which Functions as an Epithelial Growth Suppressor. // J. Immunol. Res. – 2015.- №15. - P. 912713.

168. Fukui M., Takamochi K., Oh S., Matsunaga T., Suzuki K., Ando K., Suzuki K. Study on Perioperative Administration of a Neutrophil Elastase Inhibitor for Interstitial Pneumonias. // Ann. Thorac. Surg. - 2017 Jun; - №103(6). - P. 1781-1787.

169. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases. // Ter. Arkh. - 2019 Mar 30. - №91(3). - P. 93-100.

170. Gierlikowska B., Stachura A., Gierlikowski W., Demkow U. Phagocytosis, Degranulation and Extracellular Traps Release by Neutrophils—The Current Knowledge, Pharmacological Modulation and Future Prospects. //Front. Pharmacol. – 2021. - №4. 12:666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732.

171. Golovkine G., Faudry E., Bouillot S., Voulhoux R., Attrée I., Huber P. VE-cadherin cleavage by LasB protease from *Pseudomonas aeruginosa* facilitates type III secretion system toxicity in endothelial cells. // PLoS Pathog. - 2014 Mar 13; - №10(3). - P. 1003939.

172. Grabowski P., Hesse S., Hollizeck S., Rohlfs M., Behrends U., Sherkat R., Tamary H., Ünal E., Somech R., Patiroğlu T., Canzar S., van der Werff Ten Bosch J., Klein C., Rappsilber J. Proteome Analysis of Human Neutrophil Granulocytes From Patients With Monogenic Disease Using Data-independent Acquisition. //Mol Cell Proteomics. – 2019. - Apr;18(4). – P.760-772. doi: 10.1074/mcp.RA118.001141. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30630937; PMCID: PMC6442368.

173. Griffiths A., Lowes T., Henning J., Pre-Hospital Anesthesia Handbook – Springer, 2010. – 142 p.

174. Gründel A., Pfeiffer M., Jacobs E., Dumke R. Network of Surface-Displayed Glycolytic Enzymes in *Mycoplasma pneumoniae* and Their Interactions with Human Plasminogen. // Infect Immun. - 2015 Dec 14; - №84(3). - P. 666-76.

175. Guillon A., Brea D., Morello E., Tang A., Jouan Y., Ramphal R., Korkmaz B., Perez-Cruz M., Trottein F., O'Callaghan R.J., Gosset P., Si-Tahar M. *Pseudomonas aeruginosa* proteolytically alters the interleukin 22-dependent lung mucosal defense. // Virulence. - 2017 Aug 18; - №8(6). - P. 810-820.

176. Hamon Y., Legowska M., Hervé V., Dallet-Choisy S., Marchand-Adam S., Vanderlynden L., Demonte M., Williams R., Scott C.J., Si-Tahar M., Heuzé-Vourc'h N., Lalmanach G., Jenne D.E., Lesner A., Gauthier F., Korkmaz B. Neutrophilic Cathepsin C Is Matured by a Multistep Proteolytic Process and Secreted by Activated Cells during Inflammatory Lung Diseases. // J. Biol. Chem. - 2016 Apr 15; - №291(16). - P. 8486-99.

177. Hasegawa-Ishii S., Inaba M., Umegaki H. et al. Endotoxemia-induced cytokine-mediated responses of hippocampal astrocytes transmitted by cells of the brain-immune interface. //Sci. Rep. - 2016. - №6, 25457 <https://doi.org/10.1038/srep25457>.

178. Hofer N., Müller W., Resch B. The Role of C-Reactive Protein in the Diagnosis of Neonatal Sepsis// Neonatal Bacterial Infection April 30th, 2013. doi: 10.5772/54255.

179. Huber M., Heink S., Pagenstecher A., Reinhard K., Ritter J., Visekruna A., Guralnik A., Bollig N., Jeltsch K., Heinemann C., Wittmann E., Buch T., Prazeres da Costa O., Brüstle A., Brenner D., Mak T.W., Mittrücker H.-W., Tackenberg B., Kamradt T., Lohoff M. IL-17A secretion by CD8⁺ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. //J. Clin. Invest., - 2013. – 123. – P.247–260.

180. Ichikado Kazuya. High-Resolution Computed Tomography Findings of Acute Respiratory Distress Syndrome, Acute Interstitial Pneumonia, and Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, //Seminars in Ultrasound, CT and MRI. – 2014. - Volume 35, Issue 1. – P. 39-46, ISSN 0887-2171, <https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.10.007>.)

181. Jarczak D., Kluge S., Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. //Front. Med. – 2021. - 8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302

182. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin//Int J Mol Sci. - 2019 Apr; 20(8):- doi: 10.3390/ijms20082004)

183. Kaul B., Cottin V., Collard H.R., Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. //Front Med (Lausanne). - 2021 Nov. - 4;8:751181. doi: 10.3389/fmed.2021.751181. PMID: 34805219; PMCID: PMC8599270.

184. Kawakita Y., Kinoshita M., Furukawa Y., Tulum I., Tahara Y.O., Katayama E., Namba K., Miyata M. Structural Study of MPN387, an Essential Protein for Gliding Motility of a Human-Pathogenic Bacterium, *Mycoplasma pneumoniae*. // J. Bacteriol. - 2016 Aug 11;- №198(17). - P. 2352-9.

185. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential. //Ther Adv Musculoskeletal Dis. -2013;- 5(3): - P.141–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F1759720X13485328>.

186. Kida I., Kobayashi S., Takeuchi K., Tsuda H., Hashimoto H., Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase,

proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. // *Mod. Rheumatol.* - 2011 Feb; - №21(1). - P. 43-50.

187. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Influence of Microbes on Neutrophil Life and Death. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. - 7:159. doi: 10.3389/fcimb.2017.00159

188. Komatsu R., Okazaki T., Ebihara S., Kobayashi M., Tsukita Y., Nihei M., Sugiura H., Niu K., Ebihara T., Ichinose M. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2018 Aug; - №9(4). - P. 643-653.

189. Kossodo S. Noninvasive in vivo quantification of neutrophil elastase activity in acute experimental mouse lung injury // *Int. J. Mol. – Imaging.* - 2011. – 11p.

190. Kuo Ch. S., Young L.R., Interstitial lung disease in children// *Curr. Opin. Pediatr.* – 2014. - Jun; 26(3). – P.320–327. doi: 10.1097/MOP.0000000000000094

191. Laenger F.P. , Schwerk N. , Dingemann J. , Welte T., Auber B., Verleden S., Ackermann M., Mentzer S.J., Griesse M., Jonigk D. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer // *European Respiratory Review.* – 2022. - № 31: 210251; DOI: 10.1183/16000617.0251-2021

192. Lane J.R., Tata M., Briles D.E., Orihuela C.J. A Jack of All Trades: The Role of Pneumococcal Surface Protein A in the Pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2022. - №12:826264. doi: 10.3389/fcimb.2022.826264).

193. Lee H.L., Lee K.S., Jeong J.Y. et al. High-Resolution CT Findings in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias With Little Honeycombing: Serial Changes and Prognostic Implications // *AJR.* – 2012. – Vol. 199. – P. 982-989.

194. Lee J.Y., Jin S.-M., Lee B.J. et al. Treatment Response and Long Term Follow-up Results of Nonspecific Interstitial Pneumonia // *J. Korean. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27. – P. 661-667.

195. Lee P.J., Kanne J.P. Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: Kanne J. (eds) Clinically Oriented Pulmonary Imaging. Respiratory Medicine. Humana Press. - 2012. – P.195-207. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-542-8_12
196. Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanellopoulou C., Zhang Y., Liu Z., Fritz J.M., Marsh R., Husami A., Kissell D., Nortman S., Chaturvedi V., Haines H., Young L.R., Mo J., Filipovich A.H., Bleesing J.J., Mustillo P., Stephens M., Rueda C.M., Chougnet C.A., Hoebe K., McElwee J., Hughes J.D., Karakoc-Aydiner E., Matthews H.F., Price S., Su H.C., Rao V.K., Lenardo M.J., Jordan M.B. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. // Science. - 2015 Jul 24;- №349(6246). - P. 436-40.
197. Martin K.R., Witko-Sarsat V. Proteinase 3: the odd one out that became an autoantigen. // J. Leukoc. Biol. - 2017 Sep; - №102(3). - P. 689-698.
198. Metlay Joshua P., Waterer Grant W., Long Ann C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America// American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. - Volume 200, Issue 7. - <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
199. Meyer K.C. Diagnosis and management of interstitial lung disease. //Transl. Respir. Med. - 2014 Feb. - №13;2:4. doi: 10.1186/2213-0802-2-4. PMID: 25505696; PMCID: PMC4215823.
200. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. //Front. Immunol. – 2018. - № 9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171
201. Mouradian G.C., Gaurav R., Pugliese S., et al. Superoxide Dismutase 3 R213G Single-Nucleotide Polymorphism Blocks Murine Bleomycin-Induced Fibrosis and Promotes Resolution of Inflammation. //American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. - 2017 Mar. - №56(3). – P.362-371. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0153oc. PMID: 27805412; PMCID: PMC5359538.

202. Nathan N., Sileo C., Thouvenin G., Berdah L., Delestrain C., Manali E., Papiris S., Léger P.-L., Ducou le Pointe H., Coulomb l'Hermine A., Clement A. Pulmonary Fibrosis in Children. //J. Clin. Med. – 2019. - №8, 1312. <https://doi.org/10.3390/jcm8091312>

203. Niarakis A., Giannopoulou E., Ravazoula P., Panagiotopoulos E., Zarkadis I.K., Aletras A.J. Detection of a latent soluble form of membrane type 1 matrix metalloprotease bound with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 in periprosthetic tissues and fluids from loose arthroplasty endoprostheses. // FEBS J. - 2013 Dec; - №280(24). - P. 6541-55.

204. Nicolaou N., Margadant C., Kevelam S.H., Lilien M.R., Oosterveld M.J., Kreft M., van Eerde A.M., Pfundt R., Terhal P.A., van der Zwaag B., Nikkels P.G., Sachs N., Goldschmeding R., Knoers N.V., Renkema K.Y., Sonnenberg A. Gain of glycosylation in integrin $\alpha 3$ causes lung disease and nephrotic syndrome.// J. Clin. Invest. - 2012 Dec; - №122(12). - P. 4375-87.

205. Noordenbos T., Blijdorp I., Chen S., Stap J., Mul E., Cañete J. D., Lubberts E., Yeremenko N., Baeten D. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. //J. Leukoc. Biol. – 2016. – 100. – P.453–462.

206. Ohta S., Tanaka A., Okazaki T., Mikuni H., Uno T., Uchida Y., Kimura T., Fukuda Y., Jinno M., Hirai K., et al. Fetal Lung Cells Transfer Improves Emphysematous Change in a Mouse Model of Neutrophil Elastase-Induced Lung Emphysema. //Curr. Issues Mol. Biol. – 2022. - №44. – P. 3923–3929. <https://doi.org/10.3390/cimb44090269>

207. Okumura Y., Suzukawa M., Uchiya K., Ogawa K., Komori Y., Yamashita N., Nikai T. Characterization and identification of partial amino acid sequence of a novel elastase inhibitor, Asnidin from *Aspergillus nidulans*. // Med. Mycol. J. - 2013; - №54(3). - P. 279-84.

208. Olaru F., Wang X.P., Luo W., Ge L., Miner J.H., Kleinau S., Geiger X.J., Wasiluk A., Heidet L., Kitching A.R., Borza D.B. Proteolysis breaks tolerance toward intact $\alpha 345(\text{IV})$ collagen, eliciting novel anti-glomerular

basement membrane autoantibodies specific for α 345NC1 hexamers. // J. Immunol. - 2013 Feb 15; - №190(4). - P. 1424-32.

209. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. //Immunology. - 2010;129(3): - P.311–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2567.2009.03240.x>

210. Pariollaud M., Gibbs J.E., Hopwood T.W., Brown S., Begley N., Vonslow R., Poolman T., Guo B., Saer B., Jones D.H., Tellam J.P., Bresciani S., Tomkinson N.C., Wojno-Picon J., Cooper A.W., Daniels D.A., Trump R.P., Grant D., Zuercher W., Willson T.M., MacDonald A.S., Bolognese B., Podolin P.L., Sanchez Y., Loudon A.S., Ray D.W. Circadian clock component REV-ERB α controls homeostatic regulation of pulmonary inflammation. // J. Clin Invest. - 2018 Jun 1;- №128(6). - P. 2281-2296.

211. Pinsky M.R. Functional hemodynamic monitoring. //Crit. Care Clin. - 2015 Jan;31(1):89-111. doi: 10.1016/j.ccc.2014.08.005. PMID: 25435480; PMCID: PMC4250574.

212. Qu Y., Olonisakin T., Bain W., Zupetic J., Brown R., Hulver M., Xiong Z., Tejero J., Shanks R.M., Bomberger J.M., Cooper V.S., Zegans M.E., Ryu H., Han J., Pilewski J., Ray A., Cheng Z., Ray P., Lee J.S. Thrombospondin-1 protects against pathogen-induced lung injury by limiting extracellular matrix proteolysis. // JCI Insight. - 2018 Feb 8; - 3(3).

213. Raymond B.B., Jenkins C., Seymour L.M., Tacchi J.L., Widjaja M., Jarocki V.M., Deutscher A.T., Turnbull L., Whitchurch C.B., Padula M.P., Djordjevic S.P. Proteolytic processing of the cilium adhesin MHJ_0194 (P123J) in Mycoplasma hyopneumoniae generates a functionally diverse array of cleavage fragments that bind multiple host molecules. // Cell Microbiol. - 2015 Mar; - №17(3). - P. 425-44.

214. Raymond W.W., Xu X., Nimishakavi S., Le C., McDonald D.M., Caughey G.H. Regulation of hepatocyte growth factor in mice with pneumonia by peptidases and trans-alveolar flux // PLoS One. - 2015 May 4;- №10(5). - P. 125797.

215. Rosendahl A., Bergmann S., Hammerschmidt S., Goldmann O., Medina E. Lung dendritic cells facilitate extrapulmonary bacterial dissemination during pneumococcal pneumonia. // *Front Cell Infect Microbiol.* - 2013 Jun 21; - №3. - P. 21.
216. Rylance J., Chimpini C., Semple S., Russell D.G., Jackson M.J., Heyderman R.S., Gordon S.B. Chronic Household Air Pollution Exposure Is Associated with Impaired Alveolar Macrophage Function in Malawian Non-Smokers. // *PLoS One.* - 2015 Sep 25; - №10(9). - P. 138762.
217. Sadr V., Saffar B., Emamzadeh R. Functional expression and purification of recombinant Hcpidin25 production in *Escherichia coli* using SUMO fusion technology. // *Gene.* - 2017 Apr 30; - №610. - P. 112-117.
218. Seren S., Rashed Abouzaid M., Eulenberg-Gustavus C., Hirschfeld J., Nasr Soliman H., Jerke U., N'Guessan K., Dallet-Choisy S., Lesner A., Lauritzen C., Schacher B., Eickholz P., Nagy N., Szell M., Croix C., Viaud-Massuard M.C., Al Farraj Aldosari A., Ragunatha S., Ibrahim Mostafa M., Giampieri F., Battino M., Cornillier H., Lorette G., Stephan J.L., Goizet C., Pedersen J., Gauthier F., Jenne D.E., Marchand-Adam S., Chapple I.L., Kettritz R., Korkmaz B. Consequences of cathepsin C inactivation for membrane exposure of proteinase 3, the target antigen in autoimmune vasculitis. // *J. Biol. Chem.* - 2018 Aug 10; - №293(32). - P. 12415-12428.
219. Shin J., Kim Y., Kyung S., Ha S., Jeong S. The Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Idiopathic Interstitial Pneumonia. // *Open Journal of Respiratory Diseases.* – 2014. - №4. – P.101-109. doi: 10.4236/ojrd.2014.43014.)
220. Small D.M., Zani M.L., Quinn D.J., Dallet-Choisy S., Glasgow A.M., O’Kane C., McAuley D.F., McNally P., Weldon S., Moreau T., Taggart C.C. A functional variant of elafin with improved anti-inflammatory activity for pulmonary inflammation.// *Mol. Ther.* - 2015 Jan; - №23(1). - P. 24-31.

221. Sorensen G.L. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. //Front. Med. – 2018. - № 5:18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
222. Søyseth V., Aalokken T.M., Mynarek G., Naalsund A., Strom E.H., Scott H., Kolbenstvedt A., Diagnosis of biopsy verified usual interstitial pneumonia by computed tomography //Respiratory Medicine. – 2015. -Volume 109, Issue 7. – P. 897-903. -ISSN 0954-6111, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.008>.)
223. Srivastava D., Seo J., Rimal B., Kim S.J., Zhen S., Darwin A.J. A Proteolytic Complex Targets Multiple Cell Wall Hydrolases in *Pseudomonas aeruginosa*. // mBio. - 2018 Jul 17; - №9(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30018106>
224. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. //Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. - №15, 1033. <https://doi.org/10.3390/ijerph15051033>)
225. Sucher A., Knutsen Sh., Falor Ch., Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia// US Pharm. – 2020. - №45(4). – P.16-20.
226. Tagami T. Plasma neutrophil elastase correlates with pulmonary vascular permeability: a prospective observational study in patients with pneumonia // Respirology. - 2011. – Vol. 16, №6. – P. 953-958.
227. Tamma Pranita D., Avdic Edina, Li David X., et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients //JAMA Intern. Med. – 2017. - №177(9). – P.1308-1315. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1938
228. Taniguchi H., Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. // Respirology. - 2016 Jul; - №21(5). - P. 810-20.

229. Thomson N.C. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2013. – Vol. 131, №4. – P. 1008-1016.

230. Travin D.Y., Metelev M., Serebryakova M., Komarova E.S., Osterman I.A., Ghilarov D., Severinov K. Biosynthesis of Translation Inhibitor Klebsazolicin Proceeds through Heterocyclization and N-Terminal Amidine Formation Catalyzed by a Single YcaO Enzyme. // J. Am. Chem. Soc. - 2018 Apr 25; - №140(16). - P. 5625-5633.

231. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonia. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. -№188(6). – P.733-48.

232. Trevor J.L. Refractory asthma: machanisms, targets and therapy // Allergy. - 2014. – Vol. 69, №7. – P. 817-827.

233. Tsai P.K., Tsao S.M., Yang W.E., Yeh C.B., Wang H.L., Yang S.F. Plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Level as a Predictor of the Severity of Community-Acquired Pneumonia. // Int. J. Environ. Res. Public. Health. - 2019 Mar 21. - №16(6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30901954>

234. Vijayan A.L., Vanimaya Ravindran S. et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. //J intensive care. - 2017. - №5, 51. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8>

235. Wagener A. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma/ / Thorax. – 2015. – Vol. 15, №2. – P. 115-120.

236. Walls A.C., Tortorici M.A., Snijder J., Xiong X., Bosch B.J., Rey F.A., Veasler D. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2017 Oct 17; - №114(42). - P. 11157-11162.

237. Wang T., Li Y., Zhu M., Yao W., Wu H., Ji X., Hu Z., Shen H., Fan X., Ni C. Association Analysis Identifies New Risk Loci for Coal Workers' Pneumoconiosis in Han Chinese Men. // *Toxicol Sci.* - 2018 May 1; - №163(1). - P. 206-213.
238. Weber G., Gerdemann U., Caruana I. et al. Generation of multi-leukemia antigen-specific T cells to enhance the graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplant. // *Leukemia.* - 2013. №27. – P.1538–1547 <https://doi.org/10.1038/leu.2013.66>
239. West N.R. Coordination of Immune-Stroma Crosstalk by IL-6 Family Cytokines. // *Front. Immunol.* - 2019. - 10:1093. doi: 10.3389/fimmu.2019.01093
240. Xu F., Vasilescu D.M., Kinose D., Tanabe N., Ng K.W., Coxson H.O., Cooper J.D. , Hackett T.-L. , Verleden S. E. , Vanaudenaerde B.M. , Stevenson C.S., Lenburg M.E., Spira A., Tan W.C., Sin D.D., Ng R.T., Hogg J.C. The molecular and cellular mechanisms associated with the destruction of terminal bronchioles in chronic obstructive pulmonary disease//*European Respiratory Journal.* - 2021; DOI: 10.1183/13993003.01411-202.
241. Yagihashi Kunihiro , Huckleberry Jason , Colby Thomas V. , Tazelaar Henry D., Zach Jordan, Sundaram Baskaran , Pipavath Sudhakar, Schwarz Marvin I., Lynch David A. Radiologic–pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia//*European Respiratory Journal.* - Apr 2016. - №47 (4). – P. 1189-1197; doi: 10.1183/13993003.01680-2015
242. Zhang C., Jones J.T., Chand H.S., Wathelet M.G., Evans C.M., Dickey B., Xiang J., Mebratu Y.A., Tesfaigzi Y. Noxa/HSP27 complex delays degradation of ubiquitylated I κ B α in airway epithelial cells to reduce pulmonary inflammation. // *Mucosal. Immunol.* - 2018 May; - №11(3). - P. 741-751.
243. Zhang Z., Wang Y., Li C., Shi Z., Hao Q., Wang W., Song X., Zhao Y., Jiao S., Zhou Z. The Transitional Endoplasmic Reticulum ATPase p97 Regulates the Alternative Nuclear Factor NF- κ B Signaling via Partial Degradation of the NF- κ B Subunit p100.// *J. Biol. Chem.* - 2015 Aug 7; - №290(32). - P. 19558-68.

244. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. //Clin Sci. 2012;- 122(11): - P.487–511. doi: <http://dx.doi.org/10.1042%2FCS20110496>.