

Сурфактантные протеины А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза

В.Д. БЕКЕТОВ¹, М.В. ЛЕБЕДЕВА², Н.А. МУХИН^{1,2}, А.Г. СЕРОВА², А.Б. ПОНОМАРЕВ², Е.Н. ПОПОВА², А.Ш. ЯНАКАЕВА², В.А. СОЛОМКА², А.В. КОНДРАШОВ², Д.В. КОНОВАЛОВ²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Представлены результаты клинического исследования, показавшего значение сурфактантных протеинов А и D в оценке активности и прогрессирования идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и хронического саркоидоза легких.

Цель. Изучить клиническое значение SP-A, SP-D в оценке активности ИЛФ и саркоидоза.

Материалы и методы. Обследован 81 пациент с морфологически подтвержденными диагнозами ИЛФ и саркоидоза, контрольная группа – 20 здоровых лиц. Выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) ВР органов грудной клетки, исследовали диффузионную способность легких, определяли сатурацию кислорода. В сыворотке крови определяли сурфактантные протеины SP-A и SP-D методом иммуноферментного твердофазного анализа.

Результаты. По сравнению с пациентами контрольной группы у больных отмечали достоверное повышение SP-A и SP-D ($p < 0,05$), выявили прямую корреляцию с признаками активности: SP-A с альвеолитом ($p < 0,05$), SP-D с прогрессирующим фиброзом ($p < 0,05$), обратную корреляцию сурфактантных протеинов с показателями респираторной функции ($p < 0,05$).

Заключение. Серологические показатели SP-A и SP-D отражают активность альвеолита и прогрессирование легочного фиброза у больных с ИЛФ и саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, сурфактантный протеин А, сурфактантный протеин D.

Clinical significance of the determination of surfactant proteins A and D in assessing the activity of lung sarcoidosis

V.D. BEKETOV¹, M.V. LEBEDEVA², N.A. MUKHIN^{1,2}, A.G. SEROVA², A.B. PONOMAREV², E.N. POPOVA², A.Sh. YANAKAEVA², V.A. SOLOMKA², A.V. KONDRASHOV², D.V. KONOVALOV²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

The results of a clinical study showing the importance of surfactant proteins A and D in assessing the activity and progression of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic lung sarcoidosis are presented.

Aim. To study the clinical significance of SP-A, SP-D in assessing the activity of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis.

We examined 81 patients with morphologically confirmed diagnoses of idiopathic pulmonary fibrosis (ILF) and sarcoidosis, a control group of 20 healthy individuals. The MSCT of the thoracic organs of the chest was performed, the diffusivity of the lungs was examined, oxygen saturation was determined. In the serum, the surfactant proteins SP-A and SP-D were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. A significant increase in SP-A and SP-D ($p < 0.05$) was observed in patients compared with patients in the control group, a direct correlation was found with signs of activity: SP-A with alveolitis ($p < 0.05$), SP-D with progressive fibrosis ($p < 0.05$), inverse correlation of surfactant proteins with respiratory function indices ($p < 0.05$).

Conclusion. Serological parameters of SP-A and SP-D reflect the activity of alveolitis and the progression of pulmonary fibrosis in patients with ILF and sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, surfactant protein A, surfactant protein D.

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ИБЛ – интерстициальные болезни легких
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
Dlco – диффузионная способность легких
ELISA – метод иммуноферментного твердофазного анализа
SatO₂ – сатурация крови кислородом

Хронические заболевания респираторного тракта занимают одно из первых мест в разделе летальности среди лиц трудоспособного возраста во всем мире [1, 2]. Среди них особо выделяют интерстициальные болезни легких (ИБЛ), самыми распространенными нозологиями среди которых являются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз. Их объединяет общность патогенетических механизмов, клинических проявлений [1–4]. Оба заболевания дебютируют альвеолитом, высокой частотой хронического прогрессирующего течения с формированием дыхательной недостаточности от минимальной до тяжелой степени. ИЛФ и саркоидоз нередко диагностируют на развернутых, иногда терминальных ста-

диях. В настоящее время признан комплексный подход к диагностике ИБЛ, включающий рентгенологические, морфологические методы, результаты которых также не являются патогномоничными ни для ИЛФ, ни для саркоидоза [5–7].

Среди лабораторных маркеров рассматриваются альвеолярные муцины, сурфактантные протеины, которые в достаточной мере могут отражать патогенетические звенья активности и прогрессирования ИБЛ [8]. Одними из перспективных в этом направлении обсуждаются сурфактантные протеины SP-A, SP-D [8–11].

В связи с изложенным выше сформулирована цель – изучить клиническое значение SP-A, SP-D в оценке актив-

ности ИЛФ и саркоидоза легких, для решения которой поставлены следующие задачи:

1. Определить SP-A, SP-D ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови больных ИЛФ и хроническим саркоидозом легких.

2. Провести сравнения показателей SP-A и SP-D в зависимости от рентгенологической стадии легочного процесса.

Материалы и методы

В исследование включен 81 пациент (28 мужчин и 52 женщины) с морфологически подтвержденными диагнозами ИЛФ или саркоидоза хронического течения в возрасте от 24 до 70 лет, средний возраст $48,5 \pm 14,6$ года, которые составили группу ИЛФ и группу саркоидоза. Каждый больной наблюдался в течение 1–3 лет, что позволило оценить динамику легочного процесса. В контрольную группу вошли 20 человек, сопоставимые по возрасту с обследованными пациентами, проходившими диспансерное обследование и признанные здоровыми.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациента 18 – 70 лет,
- наличие добровольного информированного согласия,
- морфологическое подтверждение диагноза ИЛФ или саркоидоза,
- клинико-рентгенологическая фаза активности альвеолита или прогрессирующего легочного фиброза,
- статус некурящего пациента,
- отсутствие медикаментозного лечения, в том числе глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами.

Критерии исключения:

- саркоидоз с изолированным поражением внутригрудных лимфатических узлов,
- сопутствующая патология органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма), бронхолегочные инфекции,
- артериальная гипертензия,
- онкологические заболевания,
- врожденные или приобретенные пороки сердца,
- хроническая левожелудочковая сердечная недостаточность,
- нарушение мозгового кровообращения,
- статус курящего пациента.

Саркоидоз (в том числе фазу его активности) диагностировали в соответствии с федеральными согласительными

ми клиническими рекомендациями [12]. ИЛФ диагностировали согласно отечественным клиническим рекомендациям по ИЛФ [13].

Группы больных с ИЛФ и с саркоидозом не отличались по возрасту и гендерному составу ($p > 0,05$), однако внутри каждой группы были больные как с признаками альвеолита, так и прогрессирующего легочного фиброза. После проведения статистического анализа полученных результатов между больными ИЛФ и саркоидозом решено выполнить сравнение показателей SP-A и SP-D в зависимости от морфолого-рентгенологической стадии легочного процесса. Обследованных пациентов разделили на две группы: в I вошло 32 пациента с морфолого-рентгенологическими признаками альвеолита, во II – 49 больных с рентгенологическими признаками прогрессирующего легочного фиброза. Проведено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование, клинический и биохимический анализы крови, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, легочные функциональные тесты (спирографию, в том числе с определением форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ, диффузионную способность легких – D_{lco} , сатурацию кислорода методом пульсоксиметрии – $SatO_2$, выраженность одышки при физической нагрузке регистрировали в баллах по шкале mMRC) [14].

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

В сыворотке крови определяли сурфактантные протеины SP-A и SP-D методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA), активность АПФ – calorиметрическим методом.

Статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA Advanced [15]. Параметры, характеризующие все группы обследованных лиц, имели ненормальное распределение, поэтому описывались непараметрическими методами. Нормальность распределения определяли по критериям Колмогорова–Смирнова и по критериям Лиллиефорса [16].

Методы сравнения независимых групп проведены по методам Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Сочетание качественных и количественных показателей определило необходимость использования обоих методов статистического анализа.

Результаты

Среди клинических проявлений с одинаковой частотой преобладали кашель, крепитация в группах больных ИЛФ и саркоидоза. Одышку, астенический синдром достоверно

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич – акад. РАН, д.м.н., зав. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Попова Елена Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Серова Анна Григорьевна – врач межклинической иммунологической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы клинического центра

Янакаева Алина Шамильевна – к.м.н., врач-рентгенолог клинического центра

Соломка Вячеслав Алексеевич – клинический ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Кондрашов Алексей Викторович – клинический ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Понамарев Андрей Борисович – к.м.н., доцент каф. патологической анатомии

Коновалов Денис Владимирович – врач отделения пульмонологии и профпатологии УКБ№3

Контактная информация:

Бекетов Владимир Дмитриевич – аспирант каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; тел.: 8(916)549-43-77; e-mail: beketov-vladimir@inbox.ru

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; тел.: 8(916)653-05-88; e-mail: marinaamica@mail.ru

Таблица 1. Клинические проявления у обследованных больных [n (%)]

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

Таблица 2. Сравнение респираторных показателей у обследованных лиц (методы Kolmogorov–Smirnov, Манна–Уитни) (среднее ± сто)

Показатель	Группа ИЛФ (n=40)	Группа саркоидоза (n=41)	Группа контроля (n=20)	p*	p**	p***
Выраженность одышки при физической нагрузке по шкале mMRC, баллы	2,7±1,1	1,6±0,6	0,2±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
Сатурация O ₂ , %	94,4±3,2	96,3±0,9	98,8±0,8	<0,001	<0,001	<0,025
Нормализация						
ФЖЕЛ (FVC), % от должного	75,0±23,4	93,1±17,9	109,3±11,1	<0,001	<0,001	<0,001
Диффузионная способность легких (Dlco), % от должного	64,9±17,3	80,1±10,4	94,5±4,5	<0,001	<0,001	<0,005

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: *различие между группами ИЛФ и контрольной; **различие между группами саркоидоза и контрольной; ***различие между группами ИЛФ и саркоидоза.

Таблица 3. Сравнение сывороточных показателей сурфактантных протеинов SP-A и SP-D у обследованных лиц (метод Kolmogorov–Smirnov) (среднее±сто)

Показатель	Группа ИЛФ (n=40)	Группа саркоидоза (n=41)	Контрольная группа (n=20)	p*	p**	p***
SP-A, нг/мл	232,0±68,7	199,0±76,8	49,2±23,5	<0,001	<0,001	>0,10
SP-D, нг/мл	203,9±71,7	193,9±53,8	70,7±27,2	<0,001	<0,001	>0,10

чаще регистрировали у пациентов с ИЛФ ($p<0,05$). Вовлечение внелегочных органов и систем выявляли с более высокой частотой у больных саркоидозом, в обеих группах лидировал суставной синдром (табл. 1).

Респираторные показатели у больных обеих групп достоверно были ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$). При сравнении респираторных показателей у обследованных больных получены достоверные различия между группой ИЛФ и больных саркоидозом ($p<0,001$), за исключением сатурации кислорода ($p<0,025$). Наиболее низкие параметры отмечали в группе ИЛФ ($p<0,001$; табл. 2).

Сывороточные значения сурфактантных протеинов А и D достоверно повышены в обеих группах больных по сравнению с контрольной ($p<0,001$), однако статистически достоверных различий между группами ИЛФ и саркоидоза по показателям SP-A и SP-D получено не было ($p>0,10$; табл. 3). После перегруппировки больных по рентгенологическим критериям наличия альвеолита или прогрессирующего фиброза легких регистрировали статистически достоверные SP-A и SP-D в обеих группах с преобладанием SP-A у больных с альвеолитом, а SP-D у пациентов с прогрессирующим фиброзом (табл. 4).

Корреляционный анализ, проведенный с учетом особенностей группировки больных, достоверно подтвердил полученные результаты, показав сильные прямые связи

между сурфактантным белком SP-A с рентгенологическим проявлением альвеолита феноменом «матового стекла», между сурфактантным белком SP-D и прогрессирующим легочным фиброзом ($p<0,05$). Показаны прямые зависимости между повышением нормализованного показателя сатурации кислорода (SatO₂ норм) и SP-A, SP-D, а также с суставным синдромом и обоими сурфактантными протеинами ($p<0,05$). Отмечены достоверные отрицательные корреляции между SP-A и DLco, которые еще более выражены между SP-D и Dlco ($p<0,05$). Зарегистрированы сильные отрицательные корреляции между обоими сурфактантными протеинами и минимальным фиброзом, занимающим менее 20% площади легких ($p<0,05$; табл. 5).

С целью изучения влияния возраста и пола на прогрессирование фиброза и наличие альвеолита применили метод анализа таблиц сопряженности бинарных показателей в группах обследованных больных (метод Пирсона; табл. 6). Выявлена зависимость между наличием саркоидоза и формированием минимального легочного фиброза ($p<0,05$), при этом связи с возрастом, в том числе при распределении по возрастным категориям, не выявлено ($p>0,05$). Также не найдена зависимость между возрастом и прогрессирующим легочным фиброзом ($p>0,05$). Показано, что пол не оказывал влияния на наличие альвеолита ($p>0,05$).

Таблица 4. Сравнение сывороточных показателей сурфактантных протеинов SP-A и SP-D у обследованных лиц в зависимости от рентгенологической стадии легочного процесса (метод Kolmogorov–Smirnov) (среднее±сто)

Показатель	Группа альвеолита (n=32)	Группа прогрессирующего фиброза (n=41)	Контрольная группа (n=20)	p*	p**	p***
SP-A, нг/мл	281,0±79,3	161,6±58,2	49,2±23,5	<0,001	<0,001	<0,05
SP-D, нг/мл	149,2±51,2	293,4±69,4	70,7±27,2	<0,001	<0,001	<0,05

Таблица 5. Корреляционный анализ* сурфактантных протеинов SP-A, SP-D (n=81, p<0,05)

Корреляции	Группа альвеолита, r (n=32)			Группа прогрессирующего фиброза, r (n=49)		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall	по Spearman	по Gamma	по Kendall
SP-A – внелегочные проявления	0,88	0,99	0,76	0,23	0,39	0,21
SP-A – суставной синдром	0,89	0,99	0,76	0,67	0,87	0,57
SP-D – суставной синдром	0,33	0,38	0,27	-0,01	-0,01	-0,01
SP-A – степень одышки (mMRC)	0,59	0,67	0,57	0,71	0,78	0,70
SP-D – степень одышки (mMRC)	0,49	0,54	0,47	0,83	0,87	0,80
SP-D – SatO ₂	-0,60	-0,59	-0,52	-0,77	-0,79	-0,69
SP-D – SatO _{2 norm}	0,69	0,74	0,68	0,71	0,93	0,70
SP-A – SatO _{2 norm}	0,63	0,71	0,30	0,51	0,70	0,49
SP-A – DLco	-0,74	-0,70	-0,69	-0,70	-0,68	-0,58
SP-D – DLco	-0,66	-0,68	-0,59	-0,82	-0,83	-0,80
SP-A – легочный фиброз > 50%	0,58	0,68	0,49	0,49	0,52	0,43
SP-D – легочный фиброз > 50%	0,60	0,70	0,50	0,85	0,91	0,83
SP-A – «матовое стекло»	0,86	0,94	0,82	0,58	0,74	0,49
SP-D – «матовое стекло»	0,51	0,60	0,47	0,41	0,57	0,40
SP-A – легочный фиброз < 20%	-0,23	-0,41	-0,25	-	-	-
SP-D – легочный фиброз < 20%	-0,33	-0,44	-0,27	-	-	-

* Для проведения корреляционного анализа использовали нормализованный показатель сатурации O₂.

Таблица 6. Сводные результаты анализа бинарных показателей у обследованных больных (n=81)

Параметры	p
Минимальный легочный фиброз/саркоидоз	<0,05
Пол/«матовое стекло»	>0,05
Возраст 20 – 45 лет /«матовое стекло»	>0,05
Возраст 46 – 70 лет /«матовое стекло»	>0,05
Возраст 20–45 лет/прогрессирующий легочный фиброз	>0,05
Возраст 46 – 70 лет/ прогрессирующий легочный фиброз	>0,05

Обсуждение

Полученные результаты позволяют рассматривать сурфактантные протеины А и D в качестве лабораторных маркеров в диагностике ИЛФ и саркоидоза. Повышение протеина SP-A достоверно отражало стадию альвеолита, увеличение протеина SP-D ассоциировано с прогрессирующим легочным фиброзом. Важно отметить, что SP-A не только достоверно коррелировал с рентгенологическим феноменом «матового стекла», сильные положительные связи отмечены и с клиническими проявлениями воспаления, такими как внелегочные проявления, суставной синдром (p<0,001). Умеренное повышение SP-D еще на стадии альвеолита может обсуждаться как прогностический критерий дальнейшего прогрессирования фиброза, что характерно для большинства больных ИЛФ и определенной части

пациентов, страдающих саркоидозом [17–20]. Следует отметить, что сурфактантный протеин SP-A повышался до того, как начинали достоверно снижаться спирометрические показатели в группе альвеолита. Важным явилось получение доказательства отсутствия влияния возраста на формирование легочного фиброза (p>0,05).

Сурфактантные протеины А и D продуцируются альвеолоцитами второго порядка. Можно предположить, что источниками их повышения является сначала гиперплазия альвеолярного эпителия, что способствует увеличению массы альвеолоцитов (стадия альвеолита, соответственно повышение SP-A), а затем разрушение альвеолоцитов с замещением легочной ткани фиброзом (стадия прогрессирующего фиброза, сопровождающаяся повышением SP-D) [6, 21–23]. Именно поэтому перегруппировка пациентов по морфолого-рентгенологическим критериям позволила

впервые получить возможность отнести к каждой из общих для ИБЛ патогенетических стадий ассоциированный с ней сурфактантный протеин.

Диагностика всех вариантов ИБЛ, оценка активности и прогрессирования легочного процесса традиционно проводится с применением комплекса клинических, морфологических, рентгенологических и лабораторных показателей. Это объясняется отсутствием диагностических критериев, патогномоничных для любой из нозологий ИБЛ [12, 13]. Таким образом, по результатам проведенного исследования представляется возможным предложить указанные сывороточные маркеры для диагностики легочного фиброза и саркоидоза как на стадии альвеолита, так и при формировании и прогрессировании пневмофиброза. Мы надеемся, что их дальнейшее изучение и внедрение в практику наряду с клиническим, рентгенологическим, морфологическим ис-

следованиями могут способствовать ранней диагностике интерстициальных болезней легких.

Заключение

У больных с идиопатическим легочным фиброзом и хроническим саркоидозом легких в фазе активности отмечено достоверное повышение SP-A, SP-D по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Повышение SP-A коррелирует с рентгенологическим симптомом «матового стекла», отражающим стадию альвеолита ($p < 0,05$). При прогрессировании легочного фиброза более 20% от площади легочной ткани отмечается повышение SP-D ($p < 0,05$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Интерстициальные болезни легких. / Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра. 2007; 434 с. [Interstitial lung disease. / Ed. Mukhina. M.: Litterra. 2007; 434 p. (In Russ.)]
- Мухин Н., Корнев Б., Попова Е. и др. Саркоидоз прогрессирующего течения. *Врач.* 2003; (8): 20-27. [Mukhin N, Kornev B, Popova E et al. Sarcoidosis of progressive course. *Doctor.* 2003; (8): 20-27. (In Russ.)]
- Vaugman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015 Oct;3(10):813-22. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00199-X.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015;25(5):600-612. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612. / Avdeev S. N. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology.* 2015;25(5):600-612. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612.
- Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 2. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. (Прил.).* 2014; 01: 7-9. [Ilkovich MM. Interstitial lung disease: reasoning on the actual topic. Part 2. *Consilium Medicum. Diseases of the respiratory system. (ADJ.).* 2014; 01: 7-9. (In Russ.)]
- Мухин Н.А., Серов В.В., Коган Е.А. и др. Клинико-морфологическая характеристика интерстициальных болезней легких. *Клиническая медицина.* 1995; (3): 77-80. [Mukhin NA, Serov VV, Kogan EA et al. Clinical and morphological characteristics of interstitial lung diseases. *Wedge medicine.* 1995; (3): 77-80. (In Russ.)]
- Raghu G, Lynch D, Godwin JD et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Apr;2(4):277-84. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70011-6.
- Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких. *Фундаментальные исследования.* 2012; (2): 204-207. [Mikerov AN. The role of surfactant protein a in the immune defense of the lungs. *Fundamental study.* 2012; (2): 204-207. (In Russ.)]
- Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):439-46.
- Ishikawa T, Kubota T, Abe H et al. Surfactant protein-D is more useful than Krebs von den Lungen 6 as a marker for the early diagnosis of interstitial pneumonitis during pegylated interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2012 Oct;59(119):2260-3. doi: 10.5754/hge10868
- Nakamura K, Kato M, Shukuya T et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study. *BMC Cancer.* 2017 May 2;17(1):302. doi: 10.1186/s12885-017-3285-6.
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (выпуск 5): 73–81. [Chuchalin AG, Vizel AA, Ilkovich MM et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of Federal conciliation clinical recommendations (Part II. Diagnosis, treatment, prognosis). *Herald of modern clinical medicine.* 2014; 7 (issue 5): 73–81. (In Russ.)]
- Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2016: 44 с. [Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical practice guidelines, Ministry of health of the Russian Federation, 2016: 44 c. (In Russ.)]
- Launois C, Barbe C, Bertin E et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study *BMC Pulmonary Medicine.* 2012; 12:61. doi: 10.1186/1471-2466-12-61.
- Программа «STATISTICA Advanced». Описание. http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Advanced/ актуально на 25.07.2017. [The program "STATISTICA Advanced". Description. http://statsoft.ru/products/STATISTICA_Advanced/ relevant to the 25.07.2017. (In Russ.)]
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 304. [Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical research. Practical guide. M.: GEOTAR-Media, 2006; 304. (In Russ.)]
- Chernecky CC. Laboratory tests and diagnostic procedures / CC. Chernecky, BJ. Berger; 5th ed. – Saunder Elsevier, 2008. – 1232 pp.
- Hara Y, Shinkai M, Kanoh S et al. Arterial Carboxyhemoglobin Measurement Is Useful for Evaluating Pulmonary Inflammation in Subjects with Interstitial Lung Disease. *Intern Med.* 2017;56(6):621-626. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7418.
- Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. – с. 272. [Lapin SV, Totolyan AA. The Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases. SPb.: Man, 2010. - p. 272. (In Russ.)]
- Волель Б., Макух Е., Лебедева М. и др. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач.* 2016;(7): 74–76. [Volel B, Makukh E, Lebedeva M et al. Clinical and laboratory markers of asthenic syndrome in patients with sarcoidosis. *Doctor.* 2016; (7): 74–76. (In Russ.)]
- Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G. IPF in 2016: towards a better diagnosis. *Lancet Respir Med.* 2016 Dec;4(12):945-947. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30375-7.
- King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):72-84. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3.
- Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2017 Aug;129:24-30. doi: 10.1016/j.rmed.2017.05.017.

Поступила 27.07.2017