

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ МУЦИН-АНТИГЕН 3EG5 — СЫВОРОТОЧНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

*О.Е.Авдеева, Ю.С.Лебедин, С.Н.Авдеев, С.Чуканов, А.В.Черняк, М.В.Самсонова,
А.Г.Чучалин*

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

GLYCOLYL-SIALYLATED MUCIN ANTIGEN 3EG5— SERUM MARKER OF ACTIVITY AND SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

O.Avdeeva, Y.Lebedin, S.Avdeev, S.Chukanov, A.Cherniack, M.Samsonova, A.Chuchalin

Summary

We have constructed a sandwich immunoassay for detection of glycolyl-sialylated glycoprotein (mucin) antigen 3EG5 using a monoclonal antibody 3E1.2 and affinity-purified polyclonal antibody G5 reactive against total mucin antigen family. Increased levels of mucin antigens may reflect the proliferation of Type 2 pneumocytes in chronic pneumonitis.

Using this assay, we have quantified a serum mucin in patients with interstitial lung diseases (ILD): idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP); bronchial asthma (BA); chronic obstructive pulmonary disease (COPD); other pulmonary diseases and healthy control subjects (hospital personnel). An arbitrary cut-off 75 Units/ml (U/ml) was set as mean+2SD ($n=52$) of healthy subjects. The serum level of 3EG5 in patients with ILD was prominently greater ($225,9 \pm 112,1$ U/ml, range: 108 — 595 U/ml; $n=28$) than in patients with BA ($68,9 \pm 3,3$ U/ml; $n=40$), COPD ($59,5 \pm 30,8$ U/ml; $n=18$), pneumonia ($48,9 \pm 31,1$ U/ml; $n=20$). The elevated serum mucin 3EG5 was detected in all studied forms of ILD. The degree of serum mucin elevation correlated with severity of clinical symptoms: dyspnea score ($r=0,73$; $p<0,001$), radiographic profusion score ($r=0,43$; $p=0,020$), degree of restrictive changes in pulmonary function tests (TLC: $r=-0,46$; $p=0,015$; FVC: $r=-0,46$; $p<0,05$; DLCO: $r=-0,64$; $p<0,001$) and neutrophile count in bronchoalveolar lavage fluid ($r=0,87$; $p<0,001$) (for IPF).

We conclude that determination of serum mucin 3EG5 may contribute to diagnosing of ILD and may reflect activity and severity of these diseases.

Резюме

В одном из наших наблюдений при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) было выявлено повышение сывороточного уровня муцин-антигена 3EG5 - продукта альвеолоцитов 2-го типа. Целью нашего исследования явилось сравнение уровней сывороточного 3EG5 у пациентов с различными группами заболеваний: ИЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), бронхиальной астмой (БА) и у здоровых добровольцев, а также изучение связи повышенного содержания 3EG5 с клиническими, рентгенологическими, функциональными и цитологическими показателями активности и тяжести ИЗЛ. В основную группу было включено 28 пациентов ИЗЛ: 14 больных с экзогенным аллергическим альвеолитом и 14 — с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА). Группы сравнения составили 18 пациентов с ХОБ, 40 — с БА, 20 — с пневмонией и 52 человека — здоровые добровольцы. Уровень сывороточного 3EG5 определяли иммуноферментным методом. В группе ИЗЛ уровень сывороточного 3EG5 составил $225,9 \pm 112,1$ ед/мл; в группе ХОБ — $59,5 \pm 30,8$ ед/мл; у больных БА — $68,9 \pm 33,3$ ед/мл, у больных пневмонией — $48,9 \pm 31,1$ ед/мл и у здоровых добровольцев — $44,5 \pm 15,2$ ед/мл. Наиболее сильная связь при корреляционном анализе выявлена между повышенным уровнем 3EG5 и числом нейтрофилов БАЛ ($r=0,87$; $p<0,001$) (для ИФА), выраженностью диспноэ ($r=0,73$; $p<0,001$), выраженностью рентгенологических изменений ($r=0,43$; $p=0,020$), TLC ($r=-0,46$; $p=0,015$), FVC ($r=-0,46$; $p<0,05$), DLCO ($r=-0,64$; $p<0,001$). Таким образом, сывороточный уровень 3EG5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких и существует тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем 3EG5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при ИЗЛ.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя гетерогенную группу заболеваний паренхимы легких, характеризующихся развитием воспаления, дезорганизации и фиброза структурных единиц легочной ткани [1]. Прогноз при ИЗЛ очень серьезный, например, выживаемость при идиопатическом фибрирующем альвеолите (ИФА) сравнима с таковой при раке легкого [3,9]. Изменения легочной паренхимы состоят из двух основных компонентов: воспаления — процесса обратимого при успешной терапии, и фиброза — необратимого поражения паренхимы, поэтому особое значение при ИЗЛ приобретает оценка активности заболевания для наблюдения за больным, контроля противовоспалительной терапии, и, возможно, прогнозирования течения заболевания. Активность ИЗЛ обычно оценивается по результатам морфологической картины биопсийного образца или цитологического состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), но данные методы имеют определенные ограничения. Так, в связи с неомогенностью и неравномерным распространением в легких воспалительного процесса гистологическая картина полученных образцов биопсии может отражать лишь локальные изменения, а не выраженность воспаления в целом [19]. Воспроизводимость цитологических показателей БАЛ может значительно различаться у одного и то же больного, кроме того на цитологическую картину могут оказывать влияние многие неспецифические факторы, например сопутствующие бактериальные инфекции [5].

При помощи этих методов довольно трудно оценивать течение заболеваний, так как данные манипуляции не могут выполняться многократно. В последнее время для оценки активности ИЗЛ все большее внимание уделяется изучению растворимых биологических маркеров, которые могут быть легко получены и измерены в сыворотке крови, и исследования ввиду малой инвазивности и простоты могут выполняться сколь угодно часто. На сегодняшний день уже известно несколько сывороточных биомаркеров, все они в основном являются продуктами клеток, участвующих в воспалении и процессах фиброгенеза: проколлаген-3-пептид (продукт фибробластов) [17]; протеин сурфактанта А [15] и протеин сурфактанта D [7], муцин-антигены KL-6 [12,13,14], SSEA-1 [20] (продукты альвеолоцитов 2-го типа).

В одном из наших наблюдений было обнаружено повышение уровня муцин-антигена 3EG5 у нескольких больных с ИЗЛ — идиопатическим прогрессирующим альвеолитом (ИФА) и экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). По своей структуре 3EG5 близок к уже известным KL-6, SSEA-1, и, вероятнее всего, также является продуктом секреции альвеолоцитов 2-го типа.

Целью нашего исследования явилось сравнение уровней сывороточного 3EG5 у пациентов с различными заболеваниями легких — ИЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), бронхиальной астмой (БА), пневмонией и у здоровых добровольцев, а также изучение связи повышения 3EG5 с клиническими, рентгенологическими, функциональными и ци-

тологическими показателями активности заболеваний легких.

Методы исследования

В исследование были включены 28 пациентов ИЗЛ (средний возраст — $56,4 \pm 10,1$ года), 14 больных с ЭАА (у 7 — сенсibilизация к антигенам птиц, у 6 — к грибковым антигенам, и у 1 — лекарственного генеза) и 14 больных с ИФА (в том числе 2 пациента с диффузными заболеваниями соединительной ткани); 18 пациентов с ХОБ ($66,3 \pm 8,4$ года); 40 больных с БА ($46,5 \pm 9,3$ года); 20 пациентов с пневмонией ($42,5 \pm 11,1$ года) и 52 человека — здоровые добровольцы ($30,3 \pm 8,0$ года). У всех больных диагноз основывался на данных клинической картины, анамнеза, рентгенологического и функционального методов исследования, у больных ИЗЛ диагноз в большинстве случаев был подтвержден данными гистологической картины, полученной при трансбронхиальной и открытой биопсии легких.

Уровень сывороточного 3EG5 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Для определения 3EG5 использовали моноклональные антитела 3E1.2 (*Medical Innovations, Australia*) и афинно-очищенное козье антитело G5 против всего семейства муцин-антигенов (НПФ Хема, Москва).

Выраженность диспноэ оценивали по шкале диспноэ, адаптированной для больных с ИЗЛ. Градация шкалы — от 0 до 20 баллов (0 баллов — диспноэ отсутствует после 30 минут выраженной физической нагрузки, 20 баллов — диспноэ в покое) [22].

Выраженность рентгенологических изменений оценивали по шкале UICC/Cincinnati — шкала рассчитывается с учетом выраженности паренхиматозной и сетчато-узелковой инфильтрации, содовых изменений и легочной гипертензии, число баллов — от 0 до 10 (0 — нет изменений, 10 — максимальные изменения) [4,21].

Исследование функции внешнего дыхания проводилось путем анализа кривой “поток-объем” (КПО), показателей спирометрии, общей плетизмографии, диффузионного теста с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы *Sensor Medics, The CardioPulmonary Care Company, USA*. Все измерения объемов регистрировались в системе BTPS. При анализе ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, общая емкость легких (TLC), остаточный объем (RV), диффузионная способность легких (DLCO) и удельная диффузия (DLCO/Va). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля (1993) [2,18].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматических анализаторах ABL-3 и ABL-330 (*Radiometer*, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Альвеоло-артериальный градиент по кислороду рассчитывался по формуле: $P(A-a)O_2 = FiO_2 \times (P_{bar} - 47) - (PaO_2 + 1,25 \times PaCO_2)$,

где FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, P_{bar} — барометрическое давление, 47 — парциальное давление паров воды, PaO_2 — парциальное напряжение кислорода артериальной крови, $PaCO_2$ — парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови.

Фибробронхоскопическое исследование с взятием БАЛ, подсчетом цитограммы. Исследование проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20D (Olympus, Япония). За 30 минут до исследования пациенту внутримышечно вводили 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата. Анестезию задней стенки глотки проводили орошением 2% раствором лидокаина 1,0 мл трехкратно с интервалом в 5 минут, анестезию трахеи — 2% раствором лидокаина 8,0 мл. Для выполнения БАЛ руководствовались рекомендациями Европейского Респираторного Общества [10]. Лаважную жидкость забирали из средней доли правого легкого. Через канал бронхоскопа дробно вводили в общей сложности 150—200 мл физиологического раствора, последовательно аспирируя жидкость в химически чистую силиконовую посуду. Полученную жидкость охлаждали на льду, фильтровали через марлю. Клеточную суспензию отмывали 2 раза в сбалансированном солевом растворе Хенкса или 199 культуральной среде и центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. Затем пробирочным методом в камере Горяева определяли число клеток в 1 мл БАС и их жизнеспособность. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, проводили подсчет различных клеточных элементов на 300 клеток.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc." Достоверность полученных результатов оценивалась по непарному t-критерию Стьюдента, доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмана. Все численные данные представлены как mean + SD. Специфичность, чувствительность и диагностическая аккуратность показателя ZEG5 рассчитывалась по формулам:

специфичность = истинно положительные результаты / истинно положительные результаты + ложноотрицательные результаты,

чувствительность = истинно положительные результаты / истинно положительные результаты + ложноположительные результаты,
диагностическая аккуратность = истинно положительные результаты + истинно отрицательные результаты / истинно положительные результаты + истинно отрицательные результаты + ложноположительные результаты + ложноотрицательные результаты.

Результаты

При сравнении сывороточных уровней муцин-антигена ZEG5 у пациентов пяти групп различных заболеваний легких были обнаружены достоверные различия (рис.1). В группе ИЗЛ уровень сывороточного ZEG5 составил от 108 до 595 ($225,9 \pm 112,1$) ед/мл; в группе ХОБ — от 20 до 137 ($59,5 \pm 30,8$) ед/мл; у больных БА — от 26 до 154 ($68,9 \pm 33,3$) ед/мл; у больных пневмонией — от 25 до 121 ($48,9 \pm 31,1$) и у здоровых добровольцев — от 20 до 74 ($44,5 \pm 15,2$) ед/мл. Уровень ZEG5 при ИЗЛ достоверно отличался от всех других изученных заболеваний легких и от здоровых лиц ($p < 0,0001$).

В группе больных ИЗЛ сильная связь при корреляционном анализе была выявлена между сывороточным уровнем ZEG5 и нейтрофилезом БАЛ: $R = 0,87$ (только для больных с ИФА), выраженностью диспноэ: $R = 0,73$; связь средней силы — между сывороточным уровнем ZEG5 и DLCO: $R = -0,64$; PaO_2 : $R = -0,65$; $P(A-a)O_2$: $R = -0,59$; TLC: $R = -0,46$; выраженностью рентгенологических изменений: $R = 0,43$ (рис.2, 3). Не было найдено корреляционной зависимости ZEG5 с показателями коэффициента Тиффно, остаточным объемом и лимфоцитозом БАЛ при ЭАА (табл.1).

За верхний уровень нормы ZEG5 было принято значение mean + 2SD здоровых добровольцев — 75,0 ед/мл. Учитывая это значение, повышенный уровень ZEG5 был отмечен у 100% больных ИЗЛ, в 22,5% при БА, в 22,2% — при ХОБ, в 10% — при пневмонии и ни у одного здорового добровольца. В связи с тем, что минимальным значением ZEG5 при ИЗЛ был уровень 108 ед/мл, то можно принять за пограничный уровень значение 100 ед/мл. Тогда частота случаев, при которых ZEG5 был выше 100 ед/мл (чувствительность показателя), составила 100% при ИЗЛ, 12,5%



Рис.1. Средние значения сывороточного уровня ZEG5 при различных заболеваниях легких.

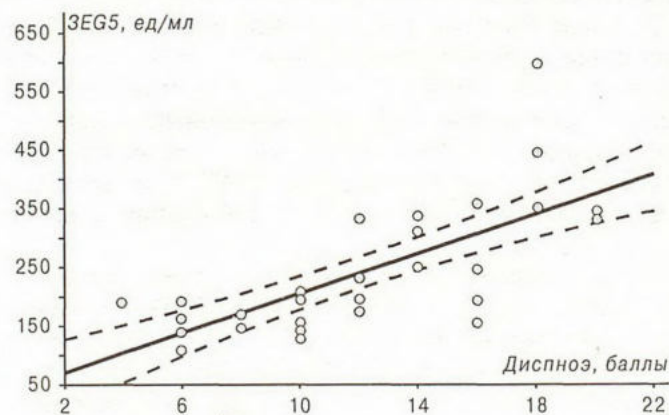


Рис.2. Корреляция между ZEG5 и выраженностью диспноэ. $R = 0,72$, $p < 0,001$.

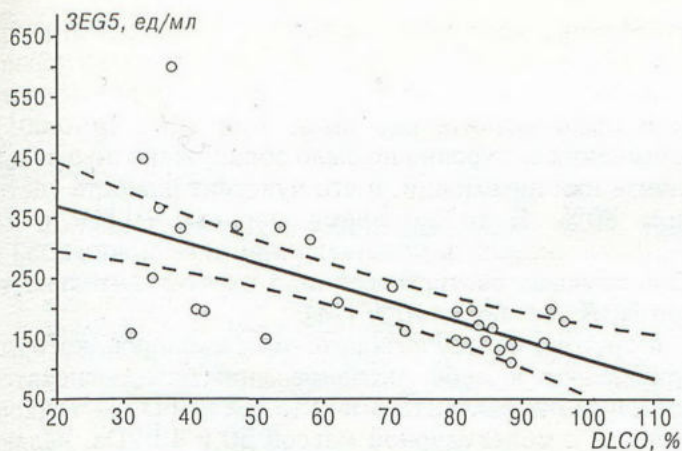


Рис.3. Корреляция между ZEG5 и DLCO. $R=-0,64$, $p<0,001$.

при БА, 11,1% при ХОБ, 5% при пневмониях, 0 % у здоровых добровольцев (рис.4). Специфичность показателя ZEG5 выше 100 ед/мл для ИЗЛ составила 91,2%, а диагностическая аккуратность — 93,1%.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что сывороточный уровень муцинов ZEG5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких. Муцины являются высокогликозилированными гликопротеинами с молекулярным весом более 300 kDa и секретируются эпителиальными клетками, в том числе и альвеолоцитами 2-го типа [6]. В нормальных условиях муцины являются основным компонентом слизистого секрета, выстилающего эпителий дыхательных путей. Для обнаружения повышенного содержания муцинов в сыворотке крови необходимо выполнение двух условий: повышение их продукции

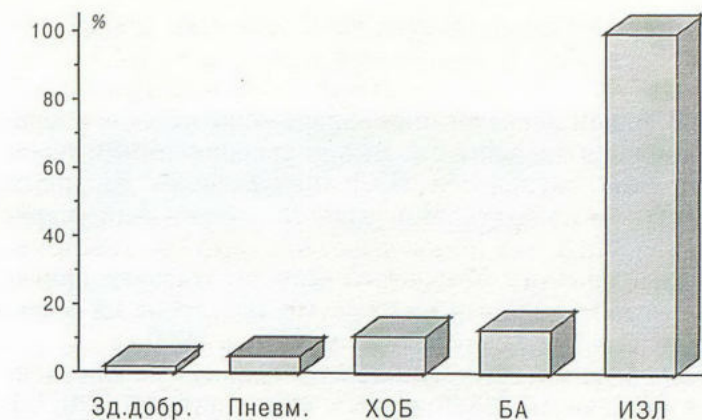


Рис.4. Частота положительных значений ZEG5>100 ед/мл при различных заболеваниях легких.

in situ и их проникновение в кровоток через альвеолокапиллярную мембрану.

Хронические формы ИФА и ЭАА характеризуются ремоделированием легочной ткани: замещение нормальной структуры паренхимы грубой соединительной тканью, в которую замурованы кистозно-расширенные воздухоносные пространства; дегенерация и некроз альвеолярных эпителиоцитов 1-го типа. Если базальная мембрана остается интактной, то происходит реэпителизация альвеолярной поверхности, однако замещение поврежденных альвеолоцитов 1-го типа происходит за счет альвеолоцитов 2-го типа, которые приобретают черты фетальных альвеолоцитов — они характеризуются признаками гиперплазии и гипертрофии, и являются активными секреторными клетками [1]. Муцины и компоненты сурфактанта являются наиболее изученными продуктами секреции альвеолоцитов 2-го типа. Выраженность эпителиальной регенерации довольно тесно связана с распространенностью фиброзных изменений в паренхиме легких.

Другой причиной повышенного содержания муцинов в сыворотке крови является усиление их проникновения в кровоток вследствие повышенной проницаемости аэро-гематического барьера. В исследовании Wells и др. при использовании метода позитронного томографического сканирования легких с диэтилен-триаминпентаацетатом, меченным технецием-99 ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$), было показано, что при активных формах ИЗЛ проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны значительно повышена [23]. Активность воспалительного процесса приводит к увеличению эпителиальной проницаемости, и, в свою очередь, к повышению продуктов секреции альвеолоцитов 2-го типа.

Более выраженное повышение муцинов при ИФА и ЭАА, в том числе и муцина ZEG5, можно объяснить на основании указанных особенностей воспалительных изменений при ИЗЛ. Учитывая относительную простоту, высокую чувствительность, специфичность и диагностическую аккуратность данного теста, измерение сывороточного ZEG5 может быть рекомендовано для скрининговых обследований различных заболеваний легких. Обнаружение высоких значений сывороточного ZEG5 требует более детального обследо-

Таблица

Корреляционная зависимость между сывороточным уровнем ZEG5 и клинко-функциональными показателями ИЗЛ

Показатель	R	p
Рентгенологические изменения, баллы	0,43	0,020
Выраженность диспноэ, баллы	0,73	<0,001
DLCO, % должн.	-0,64	<0,001
DLCO/Va, % должн.	-0,52	0,005
FVC, % должн.	-0,46	0,014
FEV ₁ , % должн.	-0,57	0,002
FEV ₁ /FVC, %	-0,18	0,369
TLC, % должн.	-0,46	0,015
RV, % должн.	-0,30	0,132
Нейтрофилы БАЛ, % (при ИФА)	0,87	<0,001
Лимфоциты БАЛ, % (при ЭАА)	0,42	0,165
PaO ₂	-0,65	<0,001
P(A-a)O ₂	-0,59	0,001

вания больных на предмет ИЗЛ. Возможность частого повторения исследований дает возможность наблюдения за динамикой воспалительных изменений при ИЗЛ.

В нашем исследовании обнаружена высокая корреляционная зависимость между традиционными показателями активности ИЗЛ (нейтрофилез жидкости БАЛ) и с показателями тяжести заболеваний (нарушения ФВД, рентгенологической картины, газообмена). Полученные результаты выгодно отличают оригинальный муцин-антиген от других известных на сегодняшний день сывороточных маркеров ИЗЛ.

Одним из первых муцинов, предложенных для оценки активности ИЗЛ, явился муцин-антиген SSEA-1 [20]. В исследовании, проведенном Satoh и др., уровень SSEA-1 оказался повышенным у 20 из 41 пациентов с ИФА (48,8 %), число положительных результатов при пневмонии, бронхиальной астме и эмфиземе не превышало 7,5%. Наблюдалась значительная корреляция между сывороточным уровнем SSEA-1 и показателем активности ИФА, оцененной по шкале SRP ($r=0,62$; $p<0,01$). Показатель SSEA-1 имел прогностическое значение: выживаемость больных ИФА с повышенным содержанием SSEA-1 в сыворотке после 40 недель наблюдения была достоверно хуже, чем у больных с нормальными значениями исследуемого муцина. Иммуногистохимическое исследование биопсийных образцов легочной ткани с антителом против SSEA-1 у больных ИФА подтвердило предполагаемый источник муцина — регенерирующие эпителиоциты, покрывающие поверхность фиброзированных альвеолярных перегородок. Недостатком SSEA-1 является его довольно низкая чувствительность.

Другим муцином, с которым проведено наибольшее число исследований и который является наиболее популярным на сегодня муцином-маркером ИЗЛ, является муцин KL-6, также предложенный японскими исследователями в конце 80-х гг. [12]. Уровень KL-6 оказался повышенным в жидкости БАЛ у больных ИФА, ЭАА, при саркоидозе по сравнению с контрольной группой [13]. Содержание KL-6 обладало значимой корреляционной связью с общим цитозом БАЛ ($r=0,46$; $p<0,001$), числом нейтрофилов БАЛ ($r=0,33$; $p<0,05$), числом лимфоцитов БАЛ ($r=0,59$; $p<0,001$) и концентрациями общего протеина БАЛ ($r=0,74$; $p<0,001$) и альбумина БАЛ ($r=0,69$; $p<0,001$). Однако в этом исследовании муцин KL-6 определялся только в БАЛ. Другое исследование, проведенное Kobayashi и Kitahara, было посвящено изучению содержания KL-6 в сыворотке 112 больных с различными заболеваниями легких. Уровень KL-6 оказался значительно выше у больных с ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких (1187 ± 689 против 309 ± 157 ед/мл, $p<0,01$), причем различие по уровню исследуемого муцин-антигена было обнаружено между активными и неактивными формами ИЗЛ (1497 ± 560 против 441 ± 276 ед/мл, $p<0,001$) [11].

И, наконец, в недавно проведенном исследовании сравнивалась диагностическая ценность муцина KL-6 и других сывороточных маркеров — проколлаген-3-пептида (P|||P) и коллагена |V типа 7 S (7S коллаген)

при ИЗЛ и пневмонии. Оказалось, что муцин-антиген обладает большей специфичностью и чувствительностью, чем другие маркеры: содержание сывороточного KL-6 было значительно выше при ИЗЛ ($p<0,001$), повышения его уровня не было обнаружено ни в одном случае при пневмонии, и его чувствительность составила 80%. В то же время маркеры P|||P и 7S коллаген оказались повышены при пневмонии в 33 и 25% случаев, соответственно, а их чувствительность при ИЗЛ составила 40% [14].

К другому классу сывороточных маркеров, которые привлекают к себе активное внимание, относятся протеины сурфактанта А и D (SP-A и P-D) — гликопротеины с молекулярной массой 35 и 43 kDa, являющиеся членами суперсемейства С-лектинов, и также секретирующиеся альвеолоцитами 2-го класса [16]. В исследовании Kuroki и др. было обнаружено, что уровень SP-A в сыворотке крови значительно повышен при ИФА и альвеолярном протеинозе по сравнению с больными с саркоидозом, пневмонией, туберкулезом и здоровыми добровольцами ($p<0,01$) [15]. В последующей работе этих же авторов было обнаружено, что только у больных с ИФА и альвеолярным протеинозом могут наблюдаться значения SP-A, в три и более раза превышающие таковые у здоровых добровольцев, не было обнаружено повышения SP-A и в других группах болезней легких: при эмфиземе легких и диффузном панбронхиолите [8]. На примере одного из больных была прослежена корреляция SP-A с активностью воспаления.

Другой протеин сурфактанта SP-D также может служить маркером ИЗЛ. В работе Honda и др. было показано, что сывороточный уровень SP-D повышен по сравнению с нормой в 5,1 раза у пациентов с ИФА, в 7,2 раза у больных с фиброзирующим альвеолитом на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани и в 7 раз при альвеолярном протеинозе. Чувствительность SP-D у тех же больных оказалась, соответственно, 91,5, 81,3 и 100% [7]. Было также отмечено снижение уровней сывороточного SP-D в случае успешной терапии ИЗЛ. Не было обнаружено корреляционной связи SP-D ни с одним из функциональных показателей (показатели ФВД, СОЭ, ЛДГ, РаО₂).

Сравнивая, перечисленные сывороточные маркеры активности ИЗЛ с изученным нами ЗЕГ5, пока можно сказать, что наш оригинальный маркер, по своей чувствительности и специфичности не уступает им, а по определенным характеристикам (тесная корреляционная связь с показателями активности и тяжести ИЗЛ) превосходит их. В настоящее время нами проводятся исследования по изучению влияния иммуносупрессивной терапии на показатели ЗЕГ5, что может дать возможность оценки эффективности терапии, и по изучению прогностической значимости муцин-антигена ЗЕГ5.

Выводы

1. Сывороточный уровень муцин-антигена ЗЕГ5 значительно повышен при ИЗЛ по сравнению с другими заболеваниями легких.

2. Существует тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем ZEG5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при ИЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corryn B. Pathology of interstitial lung disease // Semin. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.15, № 61.— P.76.
2. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity) // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.41—52.
3. Crystal R.G., Gadek J.E., Ferrans V.J., Fulmer J.D., Line B.R., Hunninghake G.W. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy // Am. J. Med.— 1981.— Vol.70.— P.542—567.
4. Ferris B.G. Epidemiology standardization project. Use of chest radiography in epidemiological studies of non-occupational lung disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1978.— Vol.118, Suppl.6.— P.89—111.
5. Haslam P.L., Poulter L.W., Rossi G.A. et al. The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol.3.— P.940—942.
6. Hilgers J., Von Mensdorff-Pouilly S., Verstraeten A.A., Kenemans P. Quantitation of polymorphic epithelial mucin: a challenge for biochemists and immunologists // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1995.— Vol.55, Suppl.221.— P.81—86.
7. Honda Y., Kuroki Y., Matsuura E. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.1860—1866.
8. Honda Y., Kuroki Y., Shijubo N. et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance // Respiration.— 1995.— Vol.62.— P.64—69.
9. Johnston I.D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management // Thorax.— 1997.— Vol.52.— P.38—44.
10. Kleich H., Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol.3. P.937—969.
11. Kobayashi J., Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia // Chest.— 1995.— Vol.108.— P.311—315.
12. Konho N., Kyoizumi S., Awaya Y., Fukuhara H., Yamakido M., Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6 // Ibid.— 1989.— Vol.96.— P.68—73.
13. Konho N., Awaya Y., Oyama T., et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.148.— P.637—42.
14. Kohno N., Yokoyama A., Hirasawa Y., Kondo K., Fujino S., Abe M., Hiwada K. Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia // Respir. Med.— 1997.— Vol.91.— P.558—561.
15. Kuroki Y., Tsutahara S., Shijubo N. et al. Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— P.723—729.
16. McCormack F.X., King T.E., Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A // Ibid.— 1991.— Vol.144.— P.160—166.
17. Milman N., Kristensen M.S., Bentsen K. Hyaluronan and procollagen type III aminoterminal peptide in serum and bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary fibrosis // APMIS.— 1995.— Vol.103.— P.749—754.
18. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.5—40.
19. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach // Am. J. Respir. Crit. Care.— 1995.— Vol.151.— P.909—914.
20. Satoh H., Kamma H., Ogata T., Yano H., Ohtsuka M., Hasegawa S. Clinical significance of serum levels of a carbohydrate antigen, sialyl antigen SSEA-1, in patients with fibrosing lung disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.144.— P.1177—1181.
21. UICC/Cincinnati classification of the radiographic appearances of pneumoconiosis // Chest.— 1970.— Vol.58.— P.57—67.
22. Watters L.C., King T.E., Schwarz M.I., Waldron J.A. et al. A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.133.— P.97—103.
23. Wells A.U., Hansell D.M., Harrison N.K., Lawrence R., Black C.M., du Bois R.M. Clearance of inhaled 99mTc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.797—802.

Поступила 30.03.98.

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Международная Ассоциация по Астмологии, Всероссийское научное общество пульмонологов, Международное общество по иммуно-реабилитации, Российская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии, Европейское респираторное общество в октябре 1998 года на базе Академии Государственной Службы при Президенте РФ в Москве проводят:

- 1-й Международный конгресс INTERASTMA-98 (20 – 21 октября);
- 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания (22 – 24 октября);
- 4-й Национальный конгресс по муковисцидозу (22 – 24 октября).

Во время конгрессов будут обсуждаться наиболее актуальные проблемы респираторной медицины, вопросы клиники, диагностики, современной и фармакотерапии, реабилитации, клинической аллергологии и иммунологии, профессиональной и экологической медицины, педиатрии, грудной хирургии, туберкулеза, онкологии, эндоскопии, интенсивной терапии, клинической физиологии, применения современной медицинской техники. Особое внимание будет уделено обучению молодых пульмонологов, проблемам помощи пульмонологическим больным.

Контактные телефоны: (095) 465-53-64, (095) 465-52-64.