

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ И ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Ю.Ю. Гармаш^{1,2}, Л.Н. Новикова¹, А.М. Рыжов¹

С целью изучения диагностической и прогностической роли комплекса сывороточных биомаркеров воспаления при активном саркоидозе и туберкулезе (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), С-реактивный белок (СРБ), свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу (УкО), липидный профиль, показатель активности липоидоза (ПАЛ) по разработанной запатентованной формуле: $ПАЛ = ОХС / ЛПНПхс + ТГЛ$, коэффициент корреляции (КК) по разработанной запатентованной формуле: $КК = АПФ / АДА$) проведена серия одноцентровых проспективных динамических исследований: 1) 303 пациента с саркоидозом органов дыхания до лечения и каждые 2-6 месяцев лечения в течение трех лет (исключены пациенты с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента): 1-я группа – 193 пациента без обострения саркоидоза (мужчины/женщины 124 (65%)/69 (35%), медиана возраста 47,3, индекс массы тела 24,9; 2-я группа – 51 пациент с обострением, не леченные кортикостероидами (мужчины/женщины 34 (66,7%)/17 (33,3%), медиана возраста 39,5, индекс массы тела 29,2; 3-я группа – 59 пациентов с обострением, леченные кортикостероидами (мужчины/женщины 31 (52,5%)/28 (47,4%), медиана возраста 34,7, индекс массы тела 29,1; 2) 273 пациента до и через 2-6 месяцев лечения: 151 пациент с саркоидозом; 122 пациента с туберкулезом. При саркоидозе воспаление характеризовалось повышением АПФ, АДА, нормальным СРБ, дислипидемией со снижением ПАЛ. При туберкулезе – повышением АДА, СРБ, нормальным АПФ, дислипидемией и более низким ПАЛ, чем при саркоидозе. При саркоидозе КК (соотношение АПФ / АДА) отражает активность воспаления с чувствительностью 85%, специфичностью 78,8%, эффективностью 80%. Комплекс АПФ, АДА, КК, СРБ, ПАЛ, СвР, УкО – эффективный инструмент мониторинга гранулематозного и эндогенного системного воспаления при саркоидозе и туберкулезе.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, гранулематоз, воспаление, ангиотензинпревращающий фермент, аденозиндеаминаза, С-реактивный белок, липиды, свободные радикалы, окислительный стресс, кортикостероиды

SPECIFIC SERUM BIOMARKERS FOR INFLAMMATION IN SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS

Yu. Yu. Garmash, L.N. Novikova, A.M. Ryzhov

In order to study the diagnostic and prognosis role of a complex of serum biomarkers of inflammation in active sarcoidosis and tuberculosis (angiotensin-converting enzyme (ACE), adenosine deaminase (ADA), C-reactive protein (CRP), free radicals (FvR), resistance to oxidative stress (OSR), lipid profile, indicator of lipoidosis activity (PAL) according to the developed patented formula: $PAL = TC/LDLxc+TGL$, correlation coefficient (CC) according to the developed patented formula: $CC = FCT/ADA$, a series of single-center prospective dynamic studies were conducted: 303 patients with respiratory sarcoidosis before treatment and every 2-6 months of treatment for 3 years (patients with severe diseases of the cardiovascular system and taking angiotensin-converting enzyme inhibitor were excluded): group 1-193 patients without exacerbation of sarcoidosis (men/women 124 (65%)/69 (35%), median age 47.3, index body weight 24.9, group 2 – 51 patients with exacerbation not treated with corticosteroids (men/women 34 (66.7%)/17 (33.3%), median age 39.5, index body weight 29.2, group 3-59 patients with exacerbation treated with corticosteroids (men/women 31 (52.5%)/28 (47.4%), median age 34.7, index body weight 29.1; 273 patients before and after 2-6 months of treatment: 151 patients with sarcoidosis and 122 patients with tuberculosis. In sarcoidosis, inflammation was characterized by increased ACE, ADA, normal CRP, dyslipidemia with decreased PAL. In tuberculosis- increased ADA, CRP, normal ACE, dyslipidemia and lower PAL than in sarcoidosis. In sarcoidosis, CC (ACE / ADA ratio) reflects inflammatory activity with a sensitivity of 85%, specificity of 78.8%, efficiency of 80%. The complex of ACE, ADA, CC, CRP, PAL, FvR, OSR is an effective tool for monitoring granulomatous and endogenous systemic inflammation in sarcoidosis and tuberculosis.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, granulomatosis, inflammation, angiotensin-converting enzyme, adenosine deaminase, C-reactive protein, lipids, free radicals, resistance to oxidative stress, corticosteroids

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии.

Введение

Саркоидоз и туберкулез представляют собой системные длительно текущие хронические гранулематозные воспалительные заболевания с разной степенью активности воспаления в процессе лечения и течения, гетерогенные с точки зрения проявления, продолжительности и тяжести, с общими респираторными симптомами, включая кашель, одышку и боль в грудной клетке, часто сопровождающееся слабостью, утомляемостью, недомоганием, лихорадкой и потерей веса. По данным научных исследований, сывороточные маркеры воспаления, обладая преимуществами простого сбора образцов, минимальной инвазией, низкой стоимостью, высокой чувствительностью и специфичностью, сохраняют большое практическое диагностическое значение, широко применяются при динамической оценке активности заболевания, прогнозировании исхода и течения воспалительного процесса [15, 30, 34]. В комплекс мероприятий диагностики саркоидоза традиционно включены клиничко-рентгенологическое соответствие, обнаружение неказеозного гранулематозного воспаления, исключение заболеваний со сходной морфологической картиной, в первую очередь туберкулеза [8]. В отличие от саркоидоза, этиология которого неизвестна, туберкулез – инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [7]. Относительно небольшое количество сывороточных биомаркеров воспаления имеет реальное клиническое применение при этих специфических воспалительных заболеваниях [15].

Наиболее известным сывороточным маркером наличия и активности гранулематозного воспаления является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [34]. Сывороточный АПФ (англ. serum angiotensin converting enzyme, SACE, ACE, kinase II, dipeptidyl carboxypeptidase, peptidylpeptide hydrolase) представляет собой кислый гликопротеин, вырабатываемый в основном активированными альвеолярными макрофагами, в норме участвует в регуляции артериального давления. Основной его функцией является преобразование пептида ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II (сужает сосуды и вызывает повышение артериального давления) и разрушение брадикинина (низкомолекулярный пептид, приводящий к снижению давления), уравнивается другими системами регуляции артериального давления [42]. Как ключевой элемент системы регуляции давления, АПФ служит мишенью целого класса антигипертензивных средств — ингибиторов АПФ, и поскольку в клинической практике многие пациенты принимают ингибиторы АПФ по поводу артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, следует с осторожностью интерпретировать уровни АПФ у этих пациентов – ингибиторы АПФ потенциально при-

водят к низким концентрациям АПФ в образцах периферической крови [25].

Распределяется АПФ преимущественно в эпителиальных клетках и эндотелии легочных капилляров, в эпителиальных или сосудистых эндотелиальных клетках печени, почек, головного мозга, глаз и тонкой кишки. Уровень АПФ тесно коррелирует с заболеваниями легких, оказывает решающее влияние на патогенез тяжелого острого инфекционного респираторного синдрома [28]. Среди многочисленных биохимических маркеров именно уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови получил доказанную клиническую ценность при саркоидозе [30]. В повышенных количествах он синтезируется эпителиоидными клетками гранулемы, отражает различную степень распространенности гранулематозного поражения, аномально повышен у нелеченых пациентов с саркоидозом, значительно выше, чем у здоровых лиц. Все больше исследований показывают, что АПФ может играть потенциальную роль в диагностике саркоидоза; уровень АПФ коррелирует с активностью заболевания, отражает общее количество саркоидных гранул, прогнозирует активный статус пациента с саркоидозом, служит инструментом мониторинга активности и распространенности гранулематозного воспаления, в том числе вне легочной локализации. При динамическом наблюдении снижение уровня АПФ на фоне лечения указывает на эффект терапии и является прогностическим признаком благоприятного течения воспалительного процесса [12, 16, 18, 24, 33, 34, 36, 39, 40, 42,]. Несмотря на это, вопрос о том, можно ли надежно использовать уровень АПФ для диагностики саркоидоза и прогнозирования активного статуса заболевания, остается спорным, поскольку результаты существующих исследований показывают высокую вариабельность [19, 29, 35]. Недавний метаанализ 31 исследования диагностической эффективности АПФ выявил объединенное значение чувствительности 60% (95%ДИ 52–68%) и специфичности 93% (95%ДИ 88–96%), а площадь под кривой 0,84 (95%ДИ 0,80–0,87) была получена путем глобальной сводки результатов теста, отображала компромисс между чувствительностью и специфичностью, показала значимую общую точность, среднее значение отношения диагностических шансов составило 19 (95%ДИ 12–31), и эффективность АПФ при выявлении саркоидоза. Полученное значение положительного отношения правдоподобия составило 8,4 (95%ДИ 5,3–13,3), что предполагает, что у пациента примерно в девять раз выше вероятность диагноза саркоидоза по сравнению с контролем, но это значение не было достаточно высоким для клинического применения. Кроме того, отрицательное отношение правдоподобия составило 0,43 (95%ДИ 0,36–0,52), что предполагает в случае отрицательного результата АПФ вероятность того, что у пациента саркоидоз составляет 43%, и она недостаточно низка, чтобы исключить заболевание [37].

Анализ подгрупп увеита показал чувствительность 35–61% и специфичность 89–99% для уровня АПФ при диагностике глазного саркоидоза [21, 37]. В этом же метаанализе девять исследований были связаны с активностью саркоидоза, среди них АПФ имел чувствительность 0,76 (95%ДИ 0,61–0,87), специфичность 0,80 (95%ДИ 0,64–0,90).

Надо сказать, что АПФ не является сугубо специфическим маркером саркоидоза, повышение его уровня без других признаков активности не может быть критерием для начала лечения саркоидоза, отдельное повышение АПФ не является достоверным признаком саркоидоза, нормальный уровень АПФ при наличии гранулем в тканях не позволяет исключить саркоидоз. Для окончательного диагноза требуется учет всех результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования и патогистологического исследования [14, 21, 37]. При туберкулезе АПФ сохраняется на нормальном уровне [14, 35].

Аденозиндезаминаза (синоним аденозинаминогидролаза) (АДА) представляет собой один из ключевых ферментов пуринового обмена, который способствует метаболизму пуриновых нуклеозидов. АДА катализирует необратимое дезаминирование (удаление аминок групп из молекулы) аденозина – аминокислоты, которая формируется в клетках путем метаболической клеточной энергии и защищает клетки от окисления, оказывает противовоспалительный эффект. В первую очередь у человека АДА участвует в развитии и поддержании иммунной системы. АДА секретируется мононуклеарными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и эритроцитами, связана с иммунитетом, опосредованным Т-клетками и внутриклеточными инфекциями. Дефицит аденозиндезаминазы приводит к фиброзу легких, предполагая, что хроническое воздействие высоких уровней аденозина может усугублять, а не подавлять воспалительные реакции. Генетический дефицит АДА приводит к лимфопении и тяжелому комбинированному иммунодефициту из-за снижения дифференцировки и созревания лимфоидных клеток. АДА участвует в активации Т-клеток и может продлевать хроническое воспаление за счет разрушения токсического внеклеточного аденозина лимфоцитов. Повышенные уровни АДА связаны с многочисленными заболеваниями, а ингибиторы АДА клинически использовались в качестве антиметаболических и противоопухолевых средств, а также модуляторов неврологических функций из-за их влияния на уровни аденозина. Показатель АДА увеличивается при активном саркоидозе и туберкулезе в результате активации, дифференциации и пролиферации мононуклеарных альвеолярных клеток, полученных из крови. По данным ряда исследований, при саркоидозе эта гипотеза подтверждается значительной положительной корреляцией, наблюдаемой между активностью АДА и количеством альвеолярных CD4+ лимфоцитов, а также количеством альвеолярных лимфоцитов, несущих анти-

гены активации (CD25 и VLA-1-рецептор коллагена). Площадь под кривой для АДА при саркоидозе довольно высока (0,98ДИ 0,96–1,0), чувствительность – 93,8% и специфичность – 100%, наблюдается высокая диагностическая ценность (96,6%) [20]. Повышение АДА в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с активным саркоидозом можно рассматривать как дополнительный маркер активности заболевания [10]. При тестировании уровней АДА в сыворотке крови 130 здоровых доноров крови и 98 пациентов с саркоидозом (59 пациентов с активным и 39 пациентов с неактивным саркоидозом) активность АДА в контрольной группе составляла $18,8 \pm 3,8$ Ед/л, уровни АДА в сыворотке в группе с активным саркоидозом ($33,5 \pm 14,3$ Ед/л, $p < 0,0001$) были значительно выше, чем у здоровых людей и при неактивном заболевании ($19,6 \pm 5,8$ Ед/л, $p < 0,0001$). АДА сравнивали с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), чувствительность и специфичность АДА составляли 75%/92%, АПФ – 49%/85% и были значительно выше, чем у здоровых людей из контрольной группы и при неактивном заболевании ($19,6 \pm 5,8$ Ед/л, $p < 0,0001$) [41].

За последние несколько лет данные литературы показывают значение аденозиндезаминазы и в диагностике туберкулеза. При исследовании 68 больных, поровну разделенных на две группы: туберкулезный лимфаденит и нетуберкулезная лимфаденопатия с целью оценить, существуют ли значимые диагностические различия в уровне повышенного значения аденозиндезаминазы между туберкулезными и различными типами нетуберкулезной лимфаденопатии, у пациентов с туберкулезным лимфаденитом уровень АДА в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов с персистирующим реактивным лимфаденитом; с другой стороны, наблюдалось статистически значимое повышение уровня АДА в сыворотке крови при саркоидозе, более чем при туберкулезном лимфадените [11]. При туберкулезе определение АДА в сыворотке не так актуально, как в других жидкостях, из-за его низкой специфичности. Многие исследования показали полезность определения АДА для диагностики туберкулеза в различных биологических жидкостях как простое и недорогое измерение, которое может быть добавлено к другим биологическим тестам для диагностики туберкулеза: в плевральной жидкости пороговые значения варьируются от 33 до 48 Ед/л, с чувствительностью выше 80% и специфичностью около 100%; в перитонеальной жидкости пороговое значение составляет 30 Ед/л; в спинномозговой жидкости значение 7 Ед/л позволяет различать отрицательные и положительные случаи с хорошей чувствительностью и специфичностью. 50 ед/л перикардальной жидкости является надежным порогом диагностики туберкулеза [17, 23].

Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и эндогенное воспаление. Сосудистый эндотелий является активным гетерогенным многофункциональным органом, самым большим

в организме, диффузно рассеянным вместе с сосудами по всем тканям, выполняющим иммунную, вазоконстрикторную/дилататорную функции. Это однослойный пласт плоских эпителиальных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое русло, лимфатические сосуды и камеры сердца, площадью 700–4000 м², длиной 7 км, весом 1,5–1,8 кг, один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы. В целом исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов на уровне микроциркуляции. Оказалось, что эндотелий обладает обширной эндокринной активностью и синтезирует огромное количество важных биологически активных веществ, за счет которых регулирует параметры гемодинамики, тромборезистентность, участвует в гомеостазе, в воспалении и ангиогенезе. Эндотелиоциты синтезируют факторы, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Сосудистый эндотелий вырабатывает провоспалительные (фактор некроза опухоли альфа, супероксидные радикалы, С-реактивный белок (СРБ) и противовоспалительные (оксид азота) факторы, влияющие на развитие и течение воспаления и иммунные процессы. Открытие и изучение роли биологически активных молекул, выделяемых эндотелием, сформировали понятие «дисфункция эндотелия» [1]. Дисфункция эндотелия – универсальное звено патогенеза многих заболеваний. При абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный, универсальный и неспецифический характер [1]. При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ, эндотелий начинает секретировать агреганты, коагуляты, вазоконстрикторы, при неблагоприятных условиях (изменение соединительнотканых структур и состава крови, гипоксия, нарушение обмена веществ, атеросклероз, окислительный стресс) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [4]. Устойчивость сосудистой стенки к действию повреждающих факторов зависит от стабильности клеточной мембраны эндотелиоцитов и целостности межклеточных контактов. Вследствие нарушения межклеточных контактов увеличивается проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов, и, таким образом, начинается развитие атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, интенсификация процессов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиоксидативной защиты [6, 9]. В качестве инициального фактора атерогенеза на фоне повреждения сосудов выступает гиперлипидемия, стресс, иммунные комплексы, инфекционные агенты, гемодинамические факторы (гипертензия, спазмы сосудов, турбу-

лентные потоки крови в области ветвления сосудов). Эндотелиальные клетки (ЭК) принимают активное участие в обмене липидов: синтез липидов в эндотелиальных клетках необходим для их миграции. ЭК способны накапливать липиды и самостоятельно их синтезировать, транспортировать липиды в другие клетки. Внутри ЭК липиды находятся либо в свободном состоянии в виде жирных кислот, либо в виде связанных с белками, которые транспортируют жирные кислоты к местам назначения. Белки липидного обмена при саркоидозе изменяются и участвуют в его развитии [15, 26]. Модифицированные липопротеиды усиленно захватываются ЭК, переносятся в субэндотелиальное пространство, наряду с вышеуказанными факторами, вызывают дисфункцию эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, происходит адгезия тромбоцитов и моноцитов, последние превращаются в макрофаги и продуцируют воспалительные цитокины [9]. На сегодняшний день нет исследований, посвященных роли эндотелиальной дисфункции при саркоидозе и туберкулезе. По данным литературы, в патогенезе обоих заболеваний определенную роль играет нарушение метаболизма липидов. Увеличение общего холестерина (ОХС) и изменения в липидном спектре (сокращение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВПХС), увеличение липопротеинов низкой плотности (ЛПНПХС) и триглицеридов (ТГЛ) ассоциируются с разрушением мембран эндотелиальных клеток бронхиальных и легочных капилляров уже на ранней стадии заболевания [31]. На роль липидной биологии в развитии саркоидоза указывают наблюдения за эндотелиальными клетками и мембранными белками, присутствующими на поверхности эндотелия в образцах легких пациентов с начальной стадией заболевания. В эндотелиальных клетках капилляров пациентов наблюдались капли, содержащие насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты в цитоплазме, а также в просвете капилляров, что позволяло предположить, что повреждение эндотелия может предшествовать образованию гранулемы [31]. Липидные капли в эндотелиальных клетках капилляров дыхательных путей у пациентов с саркоидозом были тесно связаны с митохондриальными изменениями, включая их большое количество, мобилизацию и значительные морфологические изменения. Для оценки активности эндогенного воспаления рассчитывают показатель активности липоидоза (ПАЛ) по формуле: $ПАЛ = ОХС / ЛПНПХС + ТГЛ$ в условных единицах (у.е.). Значения ПАЛ 1,14–1,44 у.е. расценивают как признак отсутствия эндогенного воспаления; при значениях, соответствующих интервалам 1,45–1,8 у.е. или 0,76–1,12 у.е., диагностируют умеренно выраженное эндогенное воспаление; при значениях ПАЛ в диапазонах 1,82–1,98 у.е. или 0,62–0,75 у.е. – значительно выраженное эндогенное воспаление [3]. Дислипидемия в условиях оксидативного стресса способствует снижению общей антиоксидантной защиты и прогрессированию эндогенного воспаления.

Окислительный стресс в течение последних десятилетий – одна из самых острых проблем среди биологических исследований во всем мире. Оксидативный (окислительный) стресс – это состояние организма, при котором слишком много свободных радикалов – молекул без одного электрона. По современным представлениям свободнорадикальное окисление (СРО) – это жизненно необходимое явление в биологических системах, нарушение которого в ту или иную сторону представляет собой универсальный механизм развития различных патологических состояний и заболеваний. В условиях нормального аэробного метаболизма непрерывное образование свободных радикалов важно для физиологических функций (генерация АТФ, различные катаболические/анаболические процессы, клеточные окислительно-восстановительные циклы), и в норме на низком уровне внутриклеточное содержание активных форм кислорода поддерживается различными ферментными системами гомеостаза. В результате избыточного образования кислородных радикалов последние начинают выполнять в основном деструктурные функции, нежели служат в качестве сигнальных молекул. Физиологичным является равновесие между уровнем антиоксидантов и клеточными прооксидантами, окислительный стресс – это их дисбаланс. Окислительный стресс – причина множества дегенеративных заболеваний, старения и гибели клетки [3, 27, 38]. Любое изменение в гомеостазе под влиянием психологических, физиологических или экологических причин (стрессоров) приводит к увеличению производства свободных радикалов, значительно выше детоксикационной способности местных тканей. Оценка оксидативного стресса позволяет определить активность свободнорадикальных процессов в организме и состояние систем оксидативной защиты. Окислительный стресс может быть запущен не только стрессорами, но и дефицитом антиоксидантов, приводящим к образованию избытка активных форм кислорода. Избыточные свободные радикалы внутриклеточно вызывают окислительное повреждение белков, липидов, мембран и генов, образуя при этом еще больше свободных радикалов и вызывая цепь разрушений. Полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов мембран, являются наиболее предпочтительной целью окисления. Все факторы, ответственные за окислительный стресс, участвуют в механизме защиты иммунной системы. Оксидативный стресс вследствие неразрешенного и стойкого воспаления может быть основным фактором, влияющим на изменение динамики иммунных реакций, создающим иммунологический беспорядок, приводящий в конечном итоге к хроническим заболеваниям. Самым распространенным патологическим состоянием, приводящим к значительной вспышке продукции активных форм кислорода (АФК), является гипоксия и последующая реоксигенация. В условиях нормоксии повышенная генерация АФК, приводящая к окислительному

стрессу, наблюдается обычно только в очагах воспаления [3, 27, 38]. Саркоидоз характеризуется повышенным окислительным стрессом, снижением общей антиоксидантной защиты и изменениями в профиле циркулирующих липидов [5, 22].

Цель исследования

Определение диагностической и прогностической роли при активном саркоидозе и туберкулезе органов дыхания таких сывороточных маркеров, как свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндезаминаза (АДА), коэффициент корреляции (КК), рассчитанный по запатентованной формуле: $КК = АПФ / АДА$ в условных единицах (норма $КК = 1,2-2,4$), липидный профиль и показатель активности эндогенного воспаления (ПАЛ), рассчитанный по запатентованной формуле: $ПАЛ = ОХС / ЛПНПхс + ТГЛ$.

Материалы и методы исследования

Для изучения комплекса анализируемых сывороточных маркеров у больных саркоидозом и туберкулезом был проведен ряд исследований.

В первое одноцентровое проспективное динамическое исследование на базе Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2020 по 2023 г. включили 303 пациента. Критерии исключения: наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы и приема ингибиторов АПФ, влияющих на сывороточную концентрацию АПФ. Пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа – 193 пациента без обострения (мужчины/женщины 124 (65%)/69 (35%), средний возраст 47,3 (31–61), средний индекс массы тела (ИМТ) 24,9 (20,7–28,5); 2-я группа – 51 пациент с обострением, не принимавших ГКС (мужчины/женщины – 34 (66,7%)/17 (33,3%), средний возраст 39,5 (27–54), ИМТ 29,2 (20,7–35,5); 3-я группа – 59 пациентов с обострением, длительно принимающих ГКС (мужчины/женщины 31 (52,5%)/28 (47,4%), средний возраст 34,7 (19–58), ИМТ 29,1 (25,4–35,2)). ИМТ в пределах нормы был у пациентов 1-й группы, во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты с избыточной массой тела (54%).

Во второе проспективное исследование были включены 151 больной саркоидозом и 122 больных с туберкулезом (всего 273 чел.); больные саркоидозом были разделены на две группы: в первую (С1) вошли пациенты без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (141 чел.), во вторую (малую, С2) – с наличием в анамнезе ишемической болезни сердца (стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом), гипертонической болезни (10 больных). Все пациенты второй группы находились на длительном наблюдении у кардиолога и постоянно (как до обращения по поводу саркоидоза, так и во время лечения саркоидоза) принимали кардиопротекторную (КПТ), гипотензивную (ГТТ), гиполипидемическую (ГЛТ)

терапию. В 1-й группе преобладали мужчины (67%), средний возраст больных составил 33,3 года. Во второй группе, напротив, преобладали женщины (70%), средний возраст пациентов составил 49,5 года. Больных туберкулезом органов дыхания ретроспективно разделили на две группы, в зависимости от эффективности лечения: в первую группу (Т1) включили пациентов с эффективным лечением (110 чел.), во вторую (Т2) – с неэффективным (12 чел.). Эффективность лечения оценивали по общепринятым критериям (в первую очередь по критерию прекращения бактериовыделения) на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара. В обеих группах преобладали мужчины (соответственно 56% и 86%), средний возраст больных в группе Т1 составлял 44,7 года, в группе Т2 – 56,9 года.

Методы исследования

Обследование всех пациентов включало оценку анамнеза и жалоб, физикальное исследование статуса (включая оценку симптомов дыхательной и/или сердечной недостаточности), клинический и биохимический анализы крови, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки. Лабораторные методы исследования включали, кроме общеклинических, определение в сыворотке крови пациентов АПФ кинетическим энзиматическим методом (АПФ в норме 20–70 АСЕ), аденозиндезаминазы (АДА) кинетическим энзиматическим методом: отслеживание снижения абсорбции при 340 нм в течение 10 минут (АДА в норме от 0 до 18 Ед/л). Для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по разработанной формуле: $KK = \frac{АПФ}{АДА}$ в условных единицах (в норме $KK = 1,2–2,4$). При $KK 0,35–1,1$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами (ГКС). При $KK 2,5–4,3$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС [13]. Предложенный нами данный коэффициент корреляции (КК) не имеет ограничений, отражает степень активности саркоидоза, обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Маркеры нарушений липидного обмена (общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНПхс), липопротеиды высокой плотности (ЛПВПхс), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности – $\frac{ЛПНПхс}{ЛПВПхс}$) определяли при помощи системы Cholestech L-Dx™ с применением кассет одноразового использования. Для оценки активности эндогенного воспаления у пациентов рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по формуле: $ПАЛ = \frac{ОХС}{ЛПНПХС + ТГЛ}$ в условных единицах (у.е.) [38]. Окислительный стресс оценивали по обнаружению активных форм кислорода (свободные радикалы, СвР), с помощью теста FORT (Free Oxygen Radicals

Testing), основанного на способности ионов переходных металлов катализировать в присутствии гидроперекисей образование свободных радикалов). Общую антиоксидативную активность (устойчивость к окислительному стрессу, УкО) исследовали с помощью теста Ford, основанному на использовании предварительно образованных радикалов и снижении адсорбции пропорционально концентрации антиоксидантов в крови. С-реактивный белок (СРБ) определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Alere Afinion AS 100. Статистическую обработку проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 19. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни, достоверности изменения показателей на фоне лечения – критерий Вилкоксона, для корреляционного анализа параметрических показателей – коэффициент корреляции Пирсона, анализа непараметрических данных – коэффициент Спирмена.

Результаты исследований

Первое динамическое проспективное исследование

В 1-й группе до лечения без последующих обострений: показатель АПФ был достоверно повышен по сравнению с нормой во всех группах: $M1 = 165,1$ (95%ДИ 130,4–193,5), $p < 0,001$; $M2 = 153,8$ (95%ДИ 128,1–179,6), $p < 0,001$; $M3 = 150,4$ (95%ДИ 120,7–171,5), $p < 0,001$. По выздоровлению показатель АПФ не отличался от нормы: $M = 45,3$ (95%ДИ 21,2–64,7), $p < 0,001$, по сравнению с исходным показателем. При обострении показатель АПФ у пациентов 2-й группы был значительно повышен и достоверно не отличался от исходных значений до лечения $M2 = 149,16$ (95%ДИ 119,8–168,3), $p = 0,15$, у пациентов 3-й группы был в пределах нормы: $M3 = 34,55$ (95%ДИ 29,7–45,1) и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2-й группы. При лечении ГКС активность АПФ снижалась и оставалась в пределах нормы весь период проведения системной ГКС.

Показатель АДА достоверно был повышен, по сравнению с нормой, у пациентов активным саркоидозом. АДА имела наиболее сильные не прямые связи с гипоксией: $-0,897$, $p < 0,001$. У пациентов 1-й группы до лечения, 2-й и 3-й групп как до лечения, так и при обострении имелись признаки гипоксемии – парциальное напряжение кислорода крови (pO_2) $M2 = 68,94$ (54,6–75,3), $p < 0,05$, по сравнению с нормой (норма $> 80\%$). Снижение парциального напряжения кислорода наблюдалось во всех группах по сравнению с нормой: $pO_2 = M1 = 77,1$ (74,6–79,5), $p < 0,05$; $M2 = 76,3$ (73,7–79,1), $p < 0,05$; $M3 = 74,9$ (71,2–77,5), $p < 0,05$. По выздоровлении pO_2 капиллярной крови у пациентов 1-й группы был в пределах нормы: $M1 = 83,6$ (80,2–86,5), $p < 0,05$. При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп pO_2 капиллярной крови был достоверно ниже нормы: $M2 = 75,1$ (73,8–77,7), $p < 0,05$; $M3 = 74,7$ (72,2–76,9), $p < 0,05$. Во всех группах показатель АДА до лечения и при обострении,

по сравнению с нормой, достоверно был повышен (норма = от 0 до 18 Ед/л): $M1 = 45,72$ (95%ДИ 33,7–56,6), $p < 0,001$; $M2 = 41,34$ (95%ДИ 35,2–53,5), $p < 0,001$; $M3 = 46,11$ (95%ДИ 37,4–56,8), $p < 0,001$. При выздоровлении в 1-й группе показатель АДА был в пределах нормы: $M1 = 13,75$ (95%ДИ 9,9–16,5). При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп показатель АДА повышался: $M2 = 48,25$ (95%ДИ 34,1–57,3), $p < 0,001$, по сравнению с нормой; $M3 = 51,67$ (95%ДИ 43,7–59,1), $p < 0,001$, по сравнению с нормой. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденониндезаминазы при обострении саркоидоза составила 31%, а специфичность – 48%. Для повышения чувствительности и специфичности показателей при диагностике активности саркоидоза осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по формуле: $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (норма $КК = 1,2–2,4$) [42]. КК показал высокую чувствительность и специфичность при диагностике обострения саркоидоза. КК у пациентов 1-й группы до лечения составил 3,36 (95%ДИ 2,49–4,33) ед., после лечения 1,58 (95%ДИ 1,31–1,92) ед., $p < 0,001$. КК у пациентов 2-й группы до лечения составил 3,29 (95%ДИ 2,47–4,31) ед., при обострении – 3,31 (95%ДИ 2,46–4,34) ед., $p = 0,116$. КК у пациентов 3-й группы до лечения составил 3,34 (95%ДИ 2,51–4,34) ед., при обострении – 0,67 (95%ДИ 0,35–0,98) ед., $p < 0,001$. Чувствительность КК составила 85,0%; специфичность – 78,8%; диагностическая эффективность – 80,0%.

В ходе этого исследования выявлено, что до лечения у 100% пациентов саркоидозом при активном гранулематозном процессе со значительным повышением АПФ в анализах крови определялись признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и сниженной антиоксидантной защиты. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, эндогенного воспаления и гранулематозного воспаления у пациентов саркоидозом 1-й группы до лечения, 2-й группы до лечения и при обострении, а также 3-й группы до лечения достоверно отличались от нормы. Так, в 1-й группе, по сравнению с нормой, достоверно выше были свободные радикалы (СвР): $M1 = 3,92$ (95%ДИ 2,69–5,3), $p < 0,01$; достоверно снижена устойчивость к окислительному стрессу (УкО) $M1 = 0,72$ (95%ДИ 0,66–1,02), $p < 0,05$; снижен показатель активности липоидоза (ПАЛ) $M1 = 0,89$ (95%ДИ 0,68–1,11), $p < 0,01$. При выписке по выздоровлению лабораторные показатели у пациентов 1-й группы все были в пределах нормы: СвР $M1 = 1,75$ (95%ДИ 1,29–2,3), УкО $M1 = 1,38$ (95%ДИ 1,09–1,52), ПАЛ $M1 = 1,28$ (95%ДИ 1,14–1,37). У пациентов 2-й группы как до лечения достоверно повышены СвР $M2 = 3,67$ (95%ДИ 2,71–4,9), $p < 0,01$, по сравнению с нормой; так и при обострении СвР $M2 = 4,19$ (95%ДИ 3,4–5,2), $p < 0,01$. Достоверно снижены УкО и ПАЛ как до лечения: УкО $M2 = 0,77$ (95%ДИ 0,62–0,97), ПАЛ $M2 = 1,02$ (95%ДИ 0,89–1,12), $p < 0,01$; так и при обострении: УкО $M2 = 0,74$ (95%ДИ 0,61–0,9), ПАЛ $M2 = 0,77$ (95%ДИ 0,67–0,89), $p < 0,01$. У пациентов 3-й группы до лечения также достоверно повышен показатель СвР

$M3 = 3,49$ (95%ДИ 2,42–4,8); $p < 0,01$; снижены показатели УкО $M3 = 0,76$ (95%ДИ 0,6–1,0); $p < 0,01$ и ПАЛ $M3 = 0,88$ (95%ДИ 0,72–1,02), $p < 0,01$. При обострении у пациентов 3-й группы, которые принимали ГКС, активность сывороточных маркеров воспаления определялась в пределах нормальных значений: СвР $M3 = 1,8$ (95%ДИ 1,3–2,36), УкО: $M3 = 1,26$ (95%ДИ 1,05–1,48), ПАЛ: $M3 = 1,23$ (95%ДИ 1,14–1,31). Лабораторные данные были сопоставлены с основными клиническими и функциональными показателями пациентов с саркоидозом: во всех группах до лечения выявляли умеренное снижение вентиляционной способности легких, умеренную легочную гипертензию; в 1-й группе была получена достоверная положительная клинικο-лабораторная динамика; при обострении во 2-й и 3-й группах вновь появлялись признаки интоксикации, снижение вентиляционной способности легких, изменялись сывороточные маркеры воспаления. Для выявления взаимосвязи между КК с основными клинικο-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом 2-й и 3-й групп при обострении был проведен анализ корреляционных связей. Во 2-й группе при обострении обратные связи установлены между коэффициентом корреляции (КК) и показателем выраженности эндогенного воспаления (ПАЛ), устойчивости к окислительному стрессу, парциальным напряжением кислорода крови (pO_2), между КК и вентиляционной способностью легких (ОФВ1), ФВ ЛЖ, прямые связи установлены между КК и активностью гранулематозного процесса (АПФ), выраженностью окислительного стресса (СвР); умеренные прямые связи установлены между КК и активностью системного воспаления (СРБ), между КК и СрДЛА. У пациентов 3-й группы при обострении в первую очередь установлены обратные связи между КК и клиническими показателями выраженности легочной гипертензии – СрД ЛА, прямые связи между КК и клиническими показателями выраженности легочно-сердечной недостаточности: ОФВ1 и ФВ ЛЖ. Среди лабораторных показателей прямые связи выявлены между КК и парциальным напряжением кислорода крови (pO_2), обратные связи между КК и СРБ, ПАЛ.

Второе исследование

При оценке исходных показателей липидного обмена у больных саркоидозом были выявлены два типа дислипотеинемии: тип IIA (высокая гипер-бета-липопротеидемия при незначительной гипертриглицеридемии – у 45 чел. (29,8%) и тип IIB (высокая гипер-бета-липопротеидемия и гипертриглицеридемия – у 106 чел. (70,2%). Во второй группе закономерно отмечены более высокие уровни общего холестерина и ХСЛПНП до начала лечения. На фоне лечения в каждой из групп отмечена тенденция к нормализации показателей, более выраженная в 1-й группе, в виде значимого снижения показателей общего холестерина, ХСЛПНП и триглицеридов и повышения ХСЛПВП, увеличение доли пациентов с нормальным липидным профилем.

При оценке исходных показателей липидного обмена у больных туберкулезом были выявлены такие же типы дислипидемии, как и при саркоидозе: тип IIA (у 55 чел., 45,1%) и тип IIB (у 67 чел., 54,9%). В группе пациентов с неэффективным лечением туберкулеза все показатели липидного спектра исходно были снижены, по сравнению с первой группой. В процессе лечения у больных первой группы отмечены изменения липидного спектра, благоприятные с позиций сердечно-сосудистого риска (снижаются уровни ОХС, ХСЛПНП и триглицеридов, нарастает концентрация ХСЛПВП). Напротив, во второй группе изменения были неблагоприятными: нарастала концентрация ОХС, ХСЛПНП, триглицеридов, снизился уровень «протективных» ХСЛПВП. Статистически значимых различий при сравнении показателей в «больших» группах больных саркоидозом и туберкулезом (С1 и Т1) на фоне лечения не обнаружено ($p > 0,05$); имеет место общая тенденция к нормализации ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП и триглицеридов. При этом в «малых» группах больных туберкулезом и саркоидозом с сердечно-сосудистой патологией (Т2 и С2) выявлена разнонаправленная динамика. У больных саркоидозом на высоком уровне сохранялся показатель ОХС; в группе больных туберкулезом отмечено выраженное снижение ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГЛ. У 100% больных саркоидозом обеих групп до лечения в анализах крови определяли признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и активного гранулематозного процесса (по уровню АПФ). Через 2 месяца лечения показатели ПАЛ, АПФ и единичные случаи повышения СРБ снижались в обеих группах до нормальных значений; имела место тенденция к нормализации среднего значения показателей СвР и УкО, тем не менее в большинстве случаев они были вне референсных значений – сохранялись признаки повышения радикалов и сниженной антиоксидантной способности организма. У больных туберкулезом показатель АПФ не превышал нормы, несмотря на выраженные признаки эндогенного воспаления и оксидативного стресса, наблюдалось значимое повышение показателей СвР и СРБ, снижение УкО и ПАЛ. У больных группы Т2 степень отклонения показателей до лечения была более выраженной, что, по-видимому, соответствовало большей активности эндогенного воспаления. Через 2 месяца лечения в группе Т1 ПАЛ и СРБ были в пределах нормы, СвР и УкО – с тенденцией к нормализации. В группе Т2 отмечено дальнейшее снижение ПАЛ и УкО, увеличение СРБ и СвР, что отражало нарастание активности системной воспалительной реакции при неэффективном лечении туберкулеза. В группах С1, С2, Т1 у больных саркоидозом и туберкулезом до лечения имело место умеренно выраженное эндогенное воспаление без значимых межгрупповых различий. У больных туберкулезом с неэффективным лечением (группа Т2) исходные показатели ПАЛ и СвР значимо отличались от нормы и от показателей других групп; в данной группе можно констатировать выражен-

ное эндогенное воспаление на фоне значительного снижения устойчивости к окислительному стрессу. Через 2 месяца лечения в группах С1, С2 и Т1 отмечена общая тенденция к нормализации показателей, в группе Т2 сохранялись наиболее выраженные признаки эндогенного воспаления. Лабораторные данные были сопоставлены с основными клиническими и функциональными показателями больных саркоидозом и туберкулезом исходно и в процессе лечения. Больные саркоидозом (С1 и С2) и туберкулезом (Т1) до лечения имели умеренно выраженные симптомы дыхательной недостаточности в виде снижения вентиляционной способности легких, умеренной легочной гипертензии. Через 2 месяца лечения у больных в этих группах получена достоверная положительная клинко-лабораторная динамика. У больных туберкулезом с неэффективным лечением (Т2) до лечения определялись выраженная легочно-сердечная недостаточность, значимое снижение вентиляционной способности легких на фоне тяжелой легочной гипертензии. Для выявления взаимосвязи эндогенного воспаления с основными клинко-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом и туберкулезом был проведен анализ корреляционных связей через 2 месяца после лечения. Наиболее сильные обратные связи были выявлены между ПАЛ и активностью гранулематозного процесса (АПФ), уровнем атерогенных липопротеидов (ТГЛ и ХСЛПНП), активностью системного воспаления (СРБ), выраженностью окислительного стресса (СвР) (у больных туберкулезом, коэффициент корреляции с ПАЛ в группе Т1 составил – 0,711 ($p < 0,001$), в группе Т2 – –0,875 ($p < 0,001$)), выявлены сильные прямые связи ПАЛ с показателем устойчивости к окислению на фоне оксидативного стресса (УкО) и вентиляционной способностью легких (ОФВ1).

Обсуждение

Результаты *первого исследования* показали, что у 100% пациентов саркоидозом до лечения наблюдались признаки активного гранулематозного процесса. При лечении ГКС активность АПФ снижалась до нормы. У всех пациентов до лечения наблюдались явления умеренно выраженного эндогенного воспаления, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма и показатель АПФ был достоверно выше по сравнению с нормой. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ был значительно повышен и достоверно не отличался от исходных значений до лечения. При обострении у пациентов 3-й группы показатель АПФ был в пределах нормы и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2-й группы (при длительном лечении ГКС активность АПФ снижалась). АДА как маркер саркоидоза не используется из-за низкой чувствительности и специфичности. По нашим данным, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма = от 0 до

18 Ед/л) у пациентов саркоидозом 1-й, 2-й и 3-й групп: М1 45,72 (95%ДИ 33,7–56,6), $p < 0,05$; М2 41,34 (95%ДИ 35,2–53,5), $p < 0,05$; М3 46,11 (95%ДИ 37,4–56,8), $p < 0,05$. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндезаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31%, а специфичность – 48%. КК показал высокую чувствительность 85,0%, специфичность – 78,8% и диагностическую эффективность – 80,0%. Таким образом, при обострении на фоне лечения ГКС у пациентов саркоидозом КК показал себя как единственный, самый чувствительный и сильный предиктор и имел более высокую клиническую ценность, чем АПФ, АДА, ПАЛ, СРБ, СвР и УкО.

Результаты второго исследования показали значимую корреляцию ПАЛ и с динамикой признанного маркера системного воспаления – С-реактивного белка, показателями оксидативного стресса (СвР, УкО), с эффектом лечения, отсутствие нормализации ПАЛ в процессе химиотерапии можно рассматривать как вероятный предиктор неэффективности лечения у больных туберкулезом (но этот вопрос нуждается в проведении дальнейших исследований). При оценке исходных показателей липидного обмена у обследованных больных обращает на себя внимание высокая частота дислипидемии; у больных саркоидозом преобладает вариант с гипертриглицеридемией, тогда как у больных туберкулезом с приблизительно равной частотой встречаются два основных типа дислипидемий (с высокой гипертриглицеридемией и без нее). В процессе лечения отмечена положительная динамика нарушений липидного обмена независимо от группы, схемы лечения и факта назначения гиполипидемической терапии, что может свидетельствовать о взаимосвязи между активностью основного заболевания (в частности, выраженности системного воспалительного процесса) и метаболизмом липидов. Данная гипотеза подтверждается и регрессом нарушений липидного спектра на фоне эффективного лечения у больных туберкулезом; между тем неэффективное лечение и сохранение активности инфекционно-воспалительного процесса в группе Т2 сопровождалось наиболее неблагоприятными изменениями

липидного спектра. Динамика ПАЛ в процессе лечения может помочь в прогнозировании высокого риска сердечно-сосудистых событий у больных туберкулезом, выявлении пациентов, нуждающихся в кардиологическом сопровождении и назначении комплексной патогенетической терапии. У больных саркоидозом динамика ПАЛ коррелировала с изменениями активности АПФ в процессе терапии; что свидетельствует о возможности использования данного показателя как дополнительного лабораторного маркера активности саркоидоза. В качестве одного из важных результатов исследования подтверждено низкое диагностическое значение определения АПФ у больных туберкулезом (данный показатель оставался в пределах нормы у 100% больных).

Заключение

Сывороточные маркеры сохраняют практическое значение в ходе наблюдения за больными саркоидозом и туберкулезом, сопоставимы с основными клиническими и функциональными показателями пациентов саркоидозом. Для диагностики активности саркоидоза в условиях системной кортикостероидной терапии предпочтительно определение, помимо АПФ, АДА, коэффициента корреляции по соотношению АПФ/АДА для оценки активации воспаления и своевременной коррекции тактики в процессе наблюдения и лечения. Несмотря на то что указанные методы и параметры сами по себе известны, ни один из них, введенный в отдельности, не обеспечивает нового свойства, появляющегося благодаря взаимосвязи комплекса указанных методов, повышающего точность диагностики активности разных патогенетических путей воспаления. При саркоидозе воспаление характеризовалось повышением АПФ, АДА, нормальным С-реактивным белком, снижением ПАЛ. При туберкулезе воспаление характеризовалось повышением С-реактивного белка, повышением АДА, нормальным АПФ, низким показателем ПАЛ, что, возможно, свидетельствует об преобладающем экзогенном характере воспаления при туберкулезе.

Литература

1. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 19–27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>.
2. Гармаш Ю.Ю., Новикова Л.Н., Рыжов А.М. Способ диагностики обострения саркоидоза // Патент на изобретение 2795365. С. 2-03.05. 2023. Заявка № 2023103036 от 10.02.2023.
3. Гармаш Ю.Ю., Новикова Л.Н., Рыжов А.М. Способ диагностики эндогенного воспаления у больных саркоидозом по показателю активности липидоза // Патент на изобретение 2731887. С.1- 09. 09. 2020. Заявка № 2020101292 от 15.01.2020.
4. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Боданова Ю.А., Ансаямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 611-617. [Электронный ресурс]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>. (Дата обращения 01.09.2023).
5. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 13-21.
6. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530>. (Дата обращения 01.09.2023).

7. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – 2022.
[Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16>. (Дата обращения 01.09.2023).
8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 6. – С. 806–833.
9. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы // РМЖ. – 2022. – № 3. – С. 20–23.
10. Albera C., Mabitto I., Ghio P., Solidoro P., Marchetti L., Pozzi E. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis // *Sarcoidosis*. – 1993. – Vol. 10. – N. 1. – P. 18–25 PMID: 7907809.
11. Arafat SM, Adhikari MK, Ananna MA, Bahar MH, Azad AK. Value of serum adenosine deaminase (ADA) in distinguishing between tuberculous and non-tuberculous lymphadenopathies // *Mymensingh Med. J.* – 2021. – Vol. 30. – N. 3. – P. 704–709. PMID: 34226459.
12. Baba Y., Kubo T., Yamanaka S., et al. Reconsideration of the cut-off value of angiotensin-converting enzyme for screening of sarcoidosis in Japanese patients // *J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – N. 6. – P. 507–511. doi:10.1016/j.jcc.2019.05.007.
13. Bargagli E., Rosi E., Pistolesi M., Lavorini F., Voltolini L., Rottoli P. Increased risk of atherosclerosis in patients with sarcoidosis // *Pathobiology*. – 2017. – Vol. 84. – N. 5. – P. 258–263. doi: 10.1159/000477736.
14. Brice E.A., Friedlander W., Bateman E.D., Kirsch B.E. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 706–710. doi: 10.1378/chest.107.3.706.
15. Carleo A., Bennett D., Rottoli P. Biomarkers in sarcoidosis: The contribution of system biology // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 509–514. doi: 10.1097/MCP.0000000000000306.
16. Duan J., Xu Y., Zhu H., Zhang H., Sun S., Sun H., Wang W., Xie S. Relationship between CT activity score with lung function and the serum angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis on chest HRCT // *Medicine*. – 2018. Vol. 97. – e12205. doi: 10.1097/MD.00000000000012205.
17. Gao L., Wang W., Zhang Y., Hu X., An J., Li Y., Chen M., Shen Y. Adenosine deaminase-based measurement in the differential diagnosis of pleural effusion: a multicenter retrospective study // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2023. – Vol. 17. – 17534666231155747. doi: 10.1177/17534666231155747.
18. Ghafouri-Fard S., Noroozi R., Omrani M.D., Branicki W., Pośpiech E., Sayad A., Pyrc K., Łabaj P., Vafaei R., Taheri M. et al. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection // *Vasc. Pharmacol.* – 2020. Vol. 130. – 106680. doi:10.1016/j.vph.2020.106680.
19. Gundlach E., Hoffmann M.M., Prasse A., Heinzelmann S., Ness T. Interleukin-2 receptor and angiotensin-converting enzyme as markers for ocular sarcoidosis // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – e0147258. doi: 10.1371/journal.pone.0147258.
20. Gungor S., Ozseker F., Yalcinsoy M., Akkaya E., Can G., Eroglu H., Genc N.S. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis // *Int. Immunopharmacol.* – 2015. – Vol. 25. – N. 1. – P. 174–179. doi: 10.1016/j.intimp.2015.01.015.
21. Hu X., Zou L., Wang S., Zeng T., Li P., Shen Y., Chen L. Performance of serum angiotensin-converting enzyme in diagnosing sarcoidosis and predicting the active status of sarcoidosis: a meta-analysis // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – N. 10. – 1400. doi: 10.3390/biom12101400.
22. Ivanišević J., Kotur-Stevuljević J., Stefanović A., Jelić-Ivanović Z., Spasić S., Videnović-Ivanov J., Vučinić-Mihailović V., Ilić J. Dyslipidemia and oxidative stress in sarcoidosis patients // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – N. 9. – P. 677–682. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.009.
23. El Jahiri Y., Chellak S., Garcia C., Ceppa F., Burnat P. The usefulness of adenosine deaminase determination in biological fluids for tuberculosis diagnosis // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 2006. – Vol. 64. – N. 2. – P. 117–124.
24. Kraaijvanger R., Janssen Bonas M., Vorselaars A. D. M., Veltkamp M. Biomarkers in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis: current use and future prospects // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1443. doi:10.3389/fimmu.2020.01443.
25. Krasowski M.D., Savage J., Ehlers A., Maakestad J., Schmidt G.A., La'ulu S. et al. Ordering of the serum angiotensin-converting enzyme test in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: an avoidable but common error // *Chest*. – 2015. – Vol. 148. – N. 6. – P. 1447–1453.
26. Landi C., Bargagli E., Carleo A. et al. A functional proteomics approach to the comprehension of sarcoidosis // *J. Proteomics*. – 2015. – Vol. 128. – P. 375–387.
27. Lastra C. A., Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications // *Biochemical Society Transactions*. – 2007. – Vol. 35. – N. 5. – P. 1156–1160.
28. Liu M., Wang T., Zhou Y., Zhao Y., Zhang Y., Li J. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management // *J. Transl. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 9–19. doi:10.2478/jtim-2020-0003.
29. Lopes M.C., Amadeu T.P., Ribeiro-Alves M., da Costa C.H., Rodrigues L.S., Bessa E.J.C., Bruno L.P., Lopes A.J., Rufino R. Identification of active sarcoidosis using chitotriosidase and angiotensin-converting enzyme // *Lung*. – 2019. – Vol. 197. – P. 295–302. doi:10.1007/s00408-019-00219-2.
30. Miura K., Takahashi K., Fukuchi Y. Role of biochemical markers in sarcoidosis // *Nihon Rinsho*. – 2002. – Vol. 60. – N. 9. – P. 1741–1746. Japanese.
31. Mochizuki I., Kubo K., Honda T. Widespread heavy damage of capillary endothelial cells in the pathogenesis of sarcoidosis – evidence by monoclonal von Willebrand factor immunohistochemistry in the bronchus and lung of patients with sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2014. – Vol. 31. – P. 182–190.
32. Mochizuki I., Kubo K., Honda T. Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis // *Mitochondrion*. – 2011. – Vol. 11. – P. 601–606.
33. Popević S., Šumarac Z., Jovanović D., Babić D., Stjepanović M., Jovičić S., Šobić-Šaranović D., Filipović S., Gvozdenović B., Omčikus M. et al. Verifying sarcoidosis activity: chitotriosidase versus ACE in sarcoidosis—a case-control study // *J. Med. Biochem.* – 2016. – Vol. 35. – P. 390–400. doi:10.1515/jomb-2016-0017.

34. Ramos-Casals M., Retamozo S., Siso-Almirall A., Perez-Alvarez R., Pallares L., Brito-Zeron P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 391–405. doi:10.1080/1744666X.2019.1568240.
35. Romer F.K. Angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis and other disorders // *Sarcoidosis.* – 1985. – Vol. 2. – P. 25–34.
36. Rosen Y. Pathology of Sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 28. – P. 036–052. doi: 10.1055/s-2007-970332.
37. Springer-Wanner C., Brauns T. Okuläre Sarkoidose // *Zeitschrift Rheumatol.* – 2017. – Vol. 76. – P. 391–397. doi: 10.1007/s00393-017-0303-7.
38. Stoian I., Oros A., Moldoveanu E. Apoptosis and free radicals // *Biochem. Mol. Med.* – 1996. – Vol. 59. – N. 2. – P. 93 – 97.
39. Studdy P.R., Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice // *Ann. Clin. Biochem.* – 1989. – Vol. 26. – N. 1. – P. 13–18. doi: 10.1177/000456328902600102.
40. Wang W., Ma Y., Zhang Y., Lin J.W., Nong Y., Zhang X., Jia Y. Diagnostic and staging value of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis // *Comput. Math. Methods Med.* – 2022. Published online 2022 Feb 22. doi:10.1155/2022/4657502.
41. Wetzel E, Müller-Quernheim J, Lorenz J. Die Serum-Adenosin-desaminase als Aktivitätsparameter der Sarkoidose // *Pneumologie.* – 1999. – Vol. 53. – N. 7. – P. 323-328.
42. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk // *Sarcoidosis Vasc. Diffus. lung Dis. Off. J. WASOG.* – 2016. – Vol. 32. – P. 284–288.

Об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по медицинской части, врач-фтизиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 365-50-97

e-mail: ygarmash@mail.ru

Новикова Людмила Николаевна – заведующая кабинетом функциональной диагностики, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 123-64-23

e-mail: Innovikova53@yandex.ru

Рыжов Александр Михайлович – врач клинической лабораторной диагностики Централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014 Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (964) 538-42-60

e-mail: ryzhov1941@mail.ru