

2. Визель, А.А. — URL: <http://www.sarcoidosis.by.ru>
3. Визель, А.А. Сопоставление больных саркоидозом с благоприятным и рецидивирующим течением / А.А. Визель [и др.] // Болезни органов дыхания. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 3.
4. Гармаш, Ю.Ю. Выявление, заболеваемость, распространенность саркоидоза среди населения Москвы / Ю.Ю. Гармаш, В.П. Колосовская // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. — 2003.
5. Коваленко, В.Л. Саркоидоз. Клинико-патологоанатомические, патогенетические и танатологические аспекты / В.Л. Коваленко, И.В. Еловских // Известия Челябинского научного центра. — 2002. — Вып. 2 (11). — С. 107—111.
6. Колосовская, В.П. Опыт организации диспансерного наблюдения больных саркоидозом в Москве / В.П. Колосовская, Н.В. Адамович // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 7—9.
7. Купавцева, Е.А. Изменения бронхов при саркоидозе органов дыхания / Е.А. Купавцева, Б.М. Малиев, Л.Д. Гунтупова, А.Б. Доржиев // Туберкулез сегодня: материалы VII российского съезда фтизиатров. — М.: Изд-во БИНОМ, 2003. — С. 344.
8. Озерова, Л.В. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Л.В. Озерова, Н.П. Рыбакова, Л.П. Михеева // Проблемы туберкулеза. — 1998. — № 3. — С. 24—27.
9. Рабухин, А.Е. Саркоидоз / А.Е. Рабухин, М.Н. Доброхотова, Н.С. Тонитрова. — М., 1975.
10. Романов, В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом / В.В. Романов // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 3. — С. 45—49.
11. Самцов, А.В. Саркоидоз / А.В. Самцов, М.М. Илькович, Н.С. Потекаев. — СПб.: Невский диалект, 2001. — 158 с.
12. Сигал, Е.И. Хирургическая диагностика саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов / Е.И. Сигал, Р.Г. Хамидуллин // Клиника, диагностика и лечение новообразований легких, средостения и плевры: материалы IX Респ. онкол. конф. — Казань, 2002. — С. 112—14.
13. Тюхтин, Н.С. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Н.С. Тюхтин, М.Ф. Ушакова, Н.А. Стогова, Л.Н. Гришаева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2002. — № 10. — С. 14—18.
14. Чистякова, Н.Г. Саркоидоз в Смоленской области / Н.Г. Чистякова, В.Д. Ломаченков // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 1. — С. 58.
15. Шмелев, Е.И. Саркоидоз / Е.И. Шмелев // Атмосфера: пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2 (13). — С. 3—10.
16. Приказ министра здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
17. Hal, G.L. The epidemiology of sarcoidosis / G.L. Hal [et al.] // Postgrad. Med. J. — 1969. — № 45 (522). — P. 241—250.
18. Daniello, C. Pruritic Maculopapular Skin Lesions in Sarcoidosis: An Unusual Clinical Presentation Fong and Sharma / C. Daniello // Arch. Dermatol. — 1975. — Vol. 111. — P. 362—364.
19. Hosoda, Y. Global epidemiology of sarcoidosis: What Story Do Prevalence and Incidence Tell Us? / Y. Hosoda [et al.] // Clinics in Chest Medicine. — 1997. — Vol. 18, issue 4. — P. 681—694.
20. Gruttersand, J.C. Corticosteroid treatment in sarcoidosis / J.C. Gruttersand, M.M. VandenBosch // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 627—636.
21. Morimoto, T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan / T. Morimoto [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 372—379.
22. Nunes, H. Sarcoidosis / H. Nunes [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2007. — Vol. 2. — P. 46.
23. Tournoy, K.G. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis / K.G. Tournoy [et al.] // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 1329—1335.
24. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis // American Respiratory Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 160. — P. 736—755.

© Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, И.А. Попова, С.Б. Бoleвич, 2010

УДК 616.24-002.17:616-018.74

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА ПОПОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии и профболезней Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 916-121-19-77, +7 499-248-57-05, e-mail: ela12@yandex.ru)

АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ ПОНОМАРЕВ, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 499-622-95-50, e-mail: abponom@mmascience.ru)

ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА ПОПОВА, канд. мед. наук, кафедра терапии и профболезней Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 903-757-08-76, e-mail: pia101@rambler.ru)

СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ БОЛЕВИЧ, докт. мед. наук, зав. кафедрой патологии человека ФППОВ Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 499-622-95-50, e-mail: bolevich2011@yandex.ru)

Реферат. У 96 больных с различными клиническими формами ИБЛ на разных стадиях течения изучено содержание в крови маркеров дисфункции эндотелия и неонангиогенеза — эндотелина-1 (ЕТ-1), фактора роста эндотелиального происхождения (VEGF), проведено сопоставление выявленных изменений с клинико-морфологическими проявлениями болезни. Установлено, что независимо от клинической формы ИБЛ имеется корреляция между выраженностью дисфункции эндотелия и распространенностью фиброза легких, степенью ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и тяжестью легочной гипертензии. Выявлена достоверная взаимосвязь уровня ЕТ-1 в крови с интенсивностью неонангиогенеза в легких и экспрессией VEGF эндотелием новообразованных сосудов. Показано, что по характеру изменений уровня изученных биомаркеров можно судить об активности ИБЛ. У больных саркоидозом легких хронического течения без выраженных фиброзных изменений и «сотового легкого» увеличение уровня VEGF в сыворотке крови указывает на высокую вероятность присоединения внелегочных проявлений. Полученные данные

могут быть использованы для уточнения активности, прогноза ИБЛ и риска присоединения внелегочных проявлений саркоидоза.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, саркоидоз, факторы роста эндотелиального происхождения, эндотелин-1.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PATTERNS IN PROGRESSION OF INTERSTITIAL PULMONARY DISEASES

E.N. POPOVA, A.B. PONOMAREV, I.A. POPOVA, S.B. BOLEVICH

Abstract. Endothelium derived factors and neoangiogenesis (ET-1, VEGF) were evaluated in 96 patients with interstitial pulmonary diseases. Morphometry of inflammation, fibrosis, angioneogenesis in lung tissue were performed. The comparisons between ET-1, VEGF levels and clinical course, HRCT scans, histology patterns showed correlations between endothelial dysfunction, HRCT fibrosis, honeycombing, morphological patterns of angiogenesis. All parameters correlated with activity and survival period of diseases. Elevation of ET-1 correlated with extrapulmonary localizations in sarcoidosis. Alterations in the endothelium derived factors and neoangiogenesis system may contribute to the pathogenesis of interstitial pulmonary diseases. The results of our study can be considered predictive of progressive course and complications in interstitial pulmonary diseases and organs involvements in sarcoidosis.

Key words: interstitial pulmonary diseases, sarcoidosis, endothelium derived factors, endothelin 1.

Среди различных проблем клинической пульмонологии интерстициальные болезни легких (ИБЛ) продолжают привлекать к себе пристальное внимание исследователей из-за неуклонного роста числа заболевших, трудностей диагностики и лечения. Особенно неблагоприятными с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз являются осложнения ИБЛ, обусловленные прогрессирующим фиброзом в интерстиции легких, — дыхательная недостаточность и легочная гипертензия (ЛГ) с формированием хронического легочного сердца [1, 25].

В экспериментальных и отдельных клинических исследованиях продемонстрировано, что одним из ключевых звеньев патогенеза пневмофиброза, общим для разных форм ИБЛ (ИФА, ФА в рамках системных заболеваний, саркоидоз легких), является дисфункция эндотелия, возникающая в ответ на действие повреждающих факторов: гипоксии, свободных радикалов кислорода, эндотоксинов, провоспалительных цитокинов и факторов роста, иммунных комплексов и др.

Как и в других органах, нарушения функциональной активности эндотелия и гемостаза стимулируют ремоделирование сосудистого русла легких, в том числе посредством ангиогенеза. Нарушение функции эндотелия приводит к локальному высвобождению широкого спектра медиаторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, процессы гемостаза, адгезии и миграции клеток воспаления, пролиферации фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Показано, что клеточные взаимодействия, связанные с сосудистым ремоделированием, включают деградацию базальной мембраны, миграцию эндотелиальных клеток, их созревание, пролиферацию в направлении ангиогенного стимула, организацию эндотелиальных клеток в капиллярные трубочки [3, 12, 13]. В результате в сосудах малого круга кровообращения *in situ* запускается тромботический процесс, приводящий к затруднению кровотока в них, что способствует возникновению и усугублению легочной гипертензии [2, 15]. Вместе с тем вклад медиаторов ангиогенеза и их взаимосвязь с клиническими и морфологическими параметрами прогрессирования на различных стадиях интерстициальных болезней легких остается неуточненным.

Остается до конца не ясной взаимосвязь продукции эндотелина -1 (ET-1) и фактора роста эндотелиального происхождения (VEGF) с особенностями клинических и

рентгеноморфологических проявлений ИБЛ на разных стадиях их течения. Уточнение этих закономерностей представляется особенно актуальным, так как позволит раскрыть некоторые общие закономерности прогрессирования ИБЛ, определить новые подходы к диагностике обострений (активности), оценке прогноза и обоснованию новых терапевтических стратегий, направленных на увеличение продолжительности активной жизни больных.

Цель исследования — оценить клиническое значение маркеров дисфункции эндотелия и неоангиогенеза при интерстициальных болезнях легких.

Материал и методы. В обследование включено 96 пациентов с различными формами интерстициальных болезней легких: идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — 22 (22,9%) человека, саркоидозом — 62 (64,6%) и фиброзирующим альвеолитом в рамках системных заболеваний — 12 (12,5%). Возраст больных варьировал от 26 до 80 лет и в среднем составил $(53,5 \pm 1,22)$ года.

В исследование не включались курильщики, больные с бронхолегочными инфекциями, онкологическими заболеваниями, врожденными и приобретенными пороками сердца, а также лица, работающие в условиях повышенных предельно допустимых концентраций вредных веществ. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей без патологии легких и системных заболеваний. Средний возраст в контрольной группе составил $(34,3 \pm 1,3)$ года.

Интерстициальные болезни легких диагностировали на основании клинико-лабораторных, рентгенологических данных, а также результатов морфологического исследования биопсии легкого. Среди 96 обследованных диагноз подтвержден морфологически у 60 пациентов: у 19 (31,6%) — методом открытой биопсии легкого, у 29 (48,4%) — торакоскопической биопсией легкого, у 12 (20%) проводилась трансбронхиальная биопсия.

Всем больным проводилось общепринятое обследование, включавшее сбор жалоб, физический осмотр, общеклинические, биохимические, коагулологические и иммунологические исследования крови, проведение ЭКГ, спирографии, мультиспиральной компьютерной томографии легких и эхокардиографии.

Определение степени выраженности одышки проводили с использованием шкалы Борга. Толерантность к физическим нагрузкам оценивали с помощью пробы с

6-минутной ходьбой, которую проводили всем пациентам в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества.

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) исследовались показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), вычислялся индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), которые выражались в процентах от должных величин.

Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе Asteon 4 (Toshiba, Япония) с режимами реконструкции для улучшения визуализации интерстициальных структур в легких. При исследовании оценивали активность интерстициальных болезней легких, степень легочного фиброза, измеряли диаметр легочной артерии.

На основании компьютерно-томографических изменений всех пациентов разделили на две группы:

Группу I (ранняя стадия интерстициальных болезней легких) (n=54) составили пациенты с внутригрудной лимфаденопатией, очаговыми и инфильтративными изменениями, феноменом «матового стекла» и утолщением междольковых перегородок, занимающих в совокупности не более 25% площади легкого.

Группу II (поздняя стадия интерстициальных болезней легких) (n=42) составили больные, которые имели выраженные изменения в интерстиции, занимающие более 25% площади легкого и «сотовые» структуры в совокупности с вышеперечисленными изменениями.

Для определения выраженности фиброза легких у пациентов обеих групп использовали полуколичественную систему оценки по 5-балльной шкале: 1 балл — наличие утолщений междольковых и межальвеолярных перегородок, при этом отсутствуют признаки «сотового легкого»; 2 балла — интерстициальный фиброз и «сотовое легкое» составляют менее 25%; 3 балла — изменения составляют 26—50%; 4 балла — изменения составляют 51—75%; 5 баллов — изменения составляют 76—100% площади легкого.

Для анализа компьютерно-томографической картины больные с саркоидозом были распределены на 4 группы в соответствии со стадиями рентгенологической классификации внутригрудного саркоидоза: I группа (двусторонняя лимфаденопатия средостения) — 18 (29%) человек, II группа (двусторонняя лимфаденопатия средостения в сочетании с инфильтрацией легочной ткани) — 22 (35,5%), III группа (инфильтрация легочной ткани без лимфаденопатии средостения) — 5 (8,1%), IV группа (легочный фиброз) — 17 (27,4%).

Состояние сосудов малого круга кровообращения оценивали при помощи трансторакальной эхокардиографии с доплерографией на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Наличие легочной гипертензии определяли при СДЛА больше 30 мм рт.ст. в покое.

Помимо стандартного общеклинического обследования проводили изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза методом иммуноферментного анализа: уровень VEGF определяли при помощи тест-набора R&D Systems Immunoassay kit (США), величину концентрации ET-1 в плазме крови — при помощи набора Assay Designs (США).

Для изучения ангиогенеза проводили иммуногистохимическое исследование ткани легкого с исполь-

зованием антител к VEGF («DakoCytomation», Дания). Выборка составила 36 больных интерстициальными болезнями легких (18 пациентов имели морфологическую картину обычной интерстициальной пневмонии и 18 пациентов — саркоидоз).

Выраженность ангиогенеза рассчитывали по средней плотности новообразованных сосудов на единицу площади, эндотелий которых экспрессирует VEGF. У больных саркоидозом оценивали интенсивность экспрессии VEGF клетками гранулем в легких.

Результаты иммуногистохимического исследования оценивали полуколичественно по 3-балльной шкале: 0 баллов — экспрессия отсутствует, 1 балл — слабое окрашивание, 2 балла — умеренное окрашивание, 3 балла — интенсивное окрашивание.

Морфометрическое исследование выполняли на срезах, окрашенных по методу Пикро—Маллори, о remodelировании сосудов малого круга кровообращения судили по толщине их стенок.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакета программы SPSS, версия 11,5. При описании данных обследования больных рассчитывали средние показатели и стандартное квадратичное отклонение. При сравнении средних величин признаков, имеющих отличное от нормального распределение, использовали непараметрические методы (критерий Mann—Whitney). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрации VEGF и ET-1 у всех больных ИБЛ в крови были достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Отмечено, что в группе II концентрации VEGF и ET-1 достоверно превышали таковые в группе I ($p = 0,001$, $p = 0,02$) (таблица). Различий по уровню этих медиаторов у больных в зависимости от нозологической принадлежности получено не было.

Уровень VEGF и ET-1 в крови больных ИБЛ

Параметры	Группа I (n=53)	Группа II (n=43)	Контроль
VEGF, пг/мл	211,0* (88,5—330,8)	405,2 (240,9—611,6)	53,9 (38,1—71,2)
ET-1, пг/мл	2,8** (2,2—4,2)	3,95 (2,9—6,15)	1,48 (1,22—1,86)

* $p = 0,001$, ** $p = 0,02$ по сравнению с группой II.

Выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF, ET-1 и степенью фиброза легких, оцененной с помощью МСКТ (соответственно $r = 0,31$, $p = 0,004$ и $r = 0,37$, $p = 0,003$). Полученные нами результаты подтверждаются экспериментальными данными других авторов [7, 10] и свидетельствуют об участии VEGF и ET-1 в развитии фиброза легких.

На поздней стадии ИБЛ у 13 больных с резко выраженными фиброзными изменениями, занимающими, по данным МСКТ, более 50% площади легкого, в отличие от остальных 30 больных этой группы с менее выраженным фиброзом выявлено снижение уровня VEGF в сыворотке крови [301,7 (190,4—322,3) пг/мл против 399,7 (298,5—526,3) пг/мл, $p = 0,024$] и одновременное повышение уровня ET-1 в плазме крови [6,8 (5,6—8,1) пг/мл против 5,0 (3,9—6,8) пг/мл, $p = 0,004$].

У всех больных ИБЛ уровень VEGF и ET-1 отрицательно коррелировал с ФЖЕЛ, отражающей степень

дыхательной недостаточности ($r=-0,39$, $p=0,001$ и $r=-0,37$, $p=0,001$).

При сравнении уровня медиаторов в крови больных на различных стадиях течения ИБЛ в зависимости от наличия ЛГ было установлено, что в группе I только концентрация ET-1 была достоверно выше у больных с наличием ЛГ, чем у больных без повышения давления в малом круге кровообращения ($p=0,01$). Полученные результаты могут указывать на то, что при отсутствии выраженных фиброзных изменений легких на ранней стадии ИБЛ в генезе ЛГ преобладает вазоконстрикторный механизм. На поздней стадии ИБЛ в формировании ЛГ, по-видимому, большее значение имеет усиление ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, что подтверждается обнаруженным в группе II высоким уровнем VEGF в крови больных с ЛГ по сравнению с больными без нее ($p=0,001$) (рис. 1).

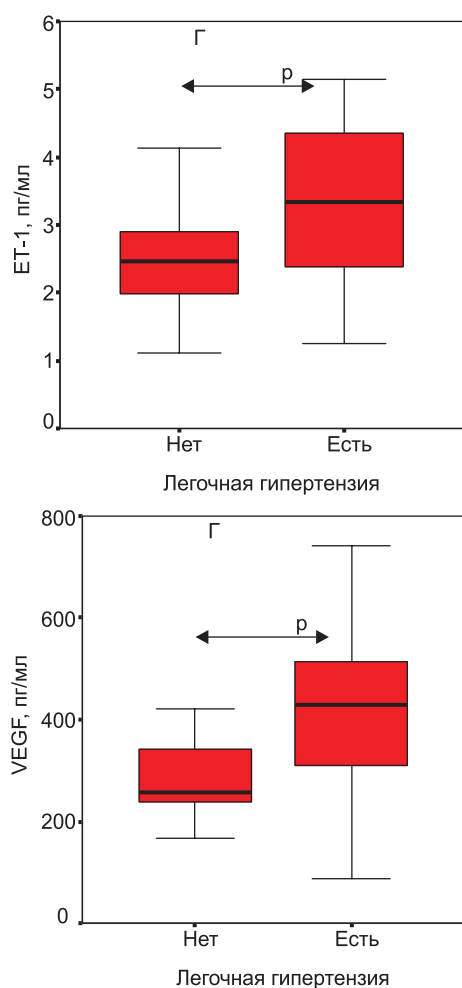


Рис. 1. Уровень ET-1 и VEGF в крови у больных ИБЛ ($n=96$) в зависимости от наличия легочной гипертензии

У всех больных с легочной гипертензией уровень ET-1 в плазме крови положительно коррелировал с величиной СДЛА ($r=0,34$, $p=0,016$).

Между уровнями VEGF и ET-1 в крови выявлена положительная корреляция ($r=0,34$, $p=0,001$), что согласуется с экспериментальными данными об усилении продукции ET-1 под влиянием VEGF в культуре клеток [15].

Выявлены особенности изменения содержания VEGF в сыворотке крови у больных саркоидозом. Уровень VEGF был выше у 33 пациентов, имеющих

признаки интерстициального фиброза и «сотовых структур», оцененных при помощи МСКТ, по сравнению с 29 больными без этих изменений [378,5 (195,8—607,4) против 211,0 (111,6—326,8) пг/мл, $p=0,013$].

У 41 больного саркоидозом без выраженного интерстициального фиброза и «сотового легкого» выявлена положительная взаимосвязь ($r=0,45$, $p=0,02$) между сывороточным уровнем VEGF и распространенностью очаговых и инфильтративных изменений в легких, оцениваемой при МСКТ, что может косвенно указывать на участие этого медиатора в прогрессировании гранулематоза. Кроме того, сравнивая уровни VEGF у этих больных в зависимости от наличия внелегочных проявлений при саркоидозе, обнаружено, что у 15 пациентов с внелегочными проявлениями концентрация VEGF была выше, чем у 26 больных с вовлечением в патологический процесс только легких и ВГЛУ [271,2 (147,6—411,7) пг/мл против 130,4 (61,3—246,4) пг/мл соответственно $p=0,035$] (рис. 2).

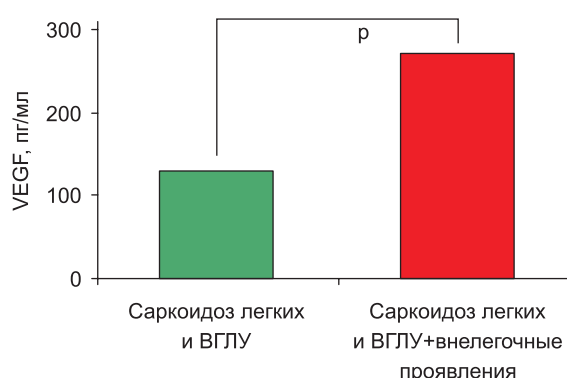


Рис. 2. Уровень VEGF в крови больных саркоидозом легких хронического течения ($n=41$) в зависимости от наличия внелегочных проявлений

На основании компьютерно-томографического и морфологического исследования в целом у 28% больных была выявлена активность ИБЛ, частота ее обнаружения в группе I была выше, чем в группе II (32% против 23% соответственно). При наличии признаков активности ИБЛ, по данным лучевых и морфологических методов исследования (симптом «матового стекла» при МСКТ, выраженность процессов экссудации и воспалительной клеточной инфильтрации при морфологическом исследовании), уровень VEGF и ET-1 в крови был достоверно выше, чем у больных без признаков активности. Это подтверждает возможность использования изученных показателей в качестве маркеров активности (обострения) ИБЛ.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular derived growth factor) — гомодимерный белок, относится к сильным активаторам ангиогенеза, проявляет митогенную активность в отношении эндотелия. Активируя выработку вазодилаторов (оксид азота и простациклин), он вызывает расширение сосудов и повышает их проницаемость. VEGF может индуцировать увеличение экспрессии протеиназ и рецепторов, играющих важную роль в клеточной инвазии и перестройке тканей [9, 12, 24]. VEGF предотвращает апоптоз эндотелиоцитов, являясь фактором их выживания [14, 23].

Эндотелин-1 (ET-1) — полипептид, сильный вазоконстриктор, обладающий прямыми (усиливает пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов) и опосредованными [вызывает вы-

свобождение ангиогенных цитокинов (интерлейкин-8, хемокины и VEGF) ангиогенными свойствами. Кроме того, ET-1 стимулирует пролиферацию и миграцию фибробластов, синтез ими проколлагена [3, 16].

Появляется все больше данных об участии этих медиаторов в развитии легочной гипертензии. При первичной легочной гипертензии и обусловленной заболеваниями сердца отмечалось повышение концентрации ET-1 в плазме крови и ткани легкого [6]. Уровни ET-1 коррелировали с тяжестью ЛГ и прогнозом [10]. Повышение экспрессии VEGF в плексиформных повреждениях выявлено у пациентов с первичной легочной гипертензией и обусловленной врожденными пороками сердца, циррозом печени и склеродермией [19, 21]. Содержание данных медиаторов, а также экспрессия связанных с ними генов повышались при различных вариантах идиопатических интерстициальных пневмоний [9, 17].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что увеличение концентрации VEGF и ET-1 происходит по мере снижения форсированной жизненной емкости легких, которая отражает степень дыхательной недостаточности. Гипоксия выступает в качестве сильного индуктора для синтеза VEGF и ET-1 при интерстициальных болезнях легких [21]. Установлено усиление секреции VEGF и ET-1 под влиянием цитокинов (интерлейкины-1 β , 2, 6, фактор некроза опухолей α и др.) и факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и др.), регулирующих воспаление и фиброз при интерстициальных болезнях легких [4, 12, 24].

Подтверждением того, что ангиогенез способствует прогрессированию пневмосклероза, является увеличенная плотность капилляров легкого и повышенная экспрессия VEGF, выявленная нами иммуногистохимически у пациентов на поздней стадии интерстициальных болезней легких, а также положительная корреляция между выраженностью ангиогенеза и степенью фиброза по данным компьютерной томографии.

Выявлено также повышение экспрессии VEGF в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов мелкого калибра, которые играют основную роль в регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения. Корреляция уровня VEGF и ET-1 с толщиной стенки сосудов подтверждает их потенциальную роль в ремоделировании, что приводит к развитию и прогрессированию легочной гипертензии. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, и прежде всего, экспериментальных, показавших усиление экспрессии VEGF в эндотелии и гладкомышечных клетках ремоделированных сосудов с легочной гипертензией [26].

Обнаруженная зависимость между концентрациями VEGF, ET-1 и наличием активности при интерстициальных болезнях легких может быть обусловлена их участием в иммунном воспалении, так как известно, что ET-1 индуцирует продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухолей α), а VEGF усиливает проницаемость сосудов и стимулирует хемотаксис макрофагов [23].

На основании изучения содержания VEGF у больных саркоидозом в зависимости от распространения гранулематозных изменений, по данным компьютерной томографии, можно констатировать участие этого медиатора в прогрессировании не только фиброза, но и гранулематоза. Выявленная нами экспрессия VEGF в альвеолярных макрофагах, саркоидных гранулемах

с большой вероятностью позволяет говорить об его участии в патогенезе этого заболевания. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, показавших, что наиболее выраженная экспрессия VEGF отмечалась в богатых эпителиоидными клетками без фиброза [3, 22].

Выявленное повышение уровня VEGF у пациентов с внелегочными проявлениями саркоидоза подтверждает его участие в прогрессировании заболевания путем вовлечения в гранулематозный процесс органов-мишеней и отражает развитие внелегочных проявлений саркоидоза.

Заключение. На основании всего вышеизложенного мы считаем, что VEGF и ET-1 как маркеры эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза вносят важный вклад в процессы прогрессирования интерстициальных болезней легких. Они могут быть использованы в качестве диагностических критериев при определении активности заболевания, риска развития легочной гипертензии, а при саркоидозе еще и указывать на наличие внелегочных проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова [и др.]; под ред. Н.А. Мухина. — М.: Литера, 2007. — 432 с.
2. Корнев, Б.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Б.М. Корнев, Е.Н. Попова, В.В. Краева, В.И. Осипенко // Врач. — 2001. — № 11. — С. 24—27.
3. Abraham, D. Role of endothelin in lung fibrosis / D. Abraham // Eur. Respir. Rev. — 2008. — № 17. — P. 145—150.
4. ATS statement: guidelines for the six minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 111—117.
5. Bourke, S.J. Interstitial lung disease: progress and problems / S.J. Bourke // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — P. 494—499.
6. Chan, S.Y. Pathogenic Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension / S.Y. Chan, J. Loscalzo // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2008. — Vol. 44 (1). — P. 14—30.
7. Chaudhary, N.I. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis / N.I. Chaudhary, G.J. Roth, F. Hilberg [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 976—985.
8. Farkas, L. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats / L. Farkas, D. Farkas, K. Ask [et al.] // J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 119 (5). — P. 1298—1311.
9. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress / N. Ferrara // Endocrine Reviews. — 2004. — Vol. 25 (4). — P. 581—611.
10. Hamada, N. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice / N. Hamada, K. Kuwano, M. Yamada [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 175. — P. 1224—123.
11. Horowitz, J.C. Idiopathic pulmonary fibrosis: new concepts in pathogenesis and implications for drug therapy / J.C. Horowitz, V.J. Thannickal // Treat. Respir. Med. — 2006. — Vol. 5 (5). — P. 325—342.
12. Keane, M.P. Endothelin, Angiogenesis and pulmonary fibrosis / M.P. Keane, J.A. Belperio, R.M. Strieter; eds. M. Clozel, L.J. Rubin // The Endothelin System in Cardiopulmonary Diseases. — Reinhardt Druck Basel, 2004. — P. 73—79.
13. Kim, R. Review: Therapies for interstitial lung disease: past, present and future / R. Kim, K.C. Meyer // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 2. — P. 319—338.
14. Lappi-Blanco, E. VEGF and bFGF are highly expressed in intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / E. Lappi-Blanco, Y. Soini, V. Kinnula, P. Paakko // J. Pathol. — 2002. — Vol. 196 (2). — P. 220—227.
15. Mata-Greenwood, E. Expression of VEGF and its receptors Flt-1 and Flk-1/KDR is altered in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension / E. Mata-Greenwood,

- B. Meyrick, S.J. Soifer [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2003. — Vol. 285 (1). — P. L222—L231.
16. *Montani, D.* Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A Potential Prognostic Factor of Pulmonary Arterial Hypertension / D. Montani, R. Souza, C. Binkert [et al.] // *Chest.* — 2007. — Vol. 131. — P. 101—108.
 17. *Nakayama, S.* Comparison of BALF concentrations of ENA-78 and IP10 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia / S. Nakayama, H. Mukae, H. Ishii [et al.] // *Respir. Med.* — 2005. — Vol. 99. — P. 1145—1151.
 18. *Renzoni, E.A.* Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis / E.A. Renzoni, D.A. Walsh, M. Salmon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 438—443.
 19. *Rubens, C.* Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension / C. Rubens, R. Ewert, M. Halank [et al.] // *Chest.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1562—1569.
 20. *Simler, N.R.* Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia / N.R. Simler, P.E. Brenchley, A.W. Horrocks [et al.] // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59. — P. 581—585.
 21. *Stenmark, K.R.* Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling. Cellular and Molecular Mechanisms / K.R. Stenmark, K.A. Fagan, M.G. Frid // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 675—691.
 22. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension // *European Heart Journal.* — 2004. — Vol. 25. — P. 2243—2278.
 23. *Voelkel, N.F.* Vascular endothelial growth factor in the lung / N.F. Voelkel, R.W. Vandivier, R.M. Tuber // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. L209 — L221.
 24. *Walsh, D.A.* Pathophysiological mechanisms of angiogenesis / D.A. Walsh // *Adv. Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 187—221.
 25. *Wells, U.* Interstitial lung disease guideline / U. Wells, N. Hirani // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63, suppl. 5. — P. v1—v58.
 26. *Wendel, M.* Localization of endothelin receptors in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat / M. Wendel, A. Petzold, R. Koslowski [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 122 (5). — P. 507—517.