

Роль сывороточных маркеров в диагностике обострения саркоидоза

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

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

²Кафедра фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

С целью улучшения диагностики обострения и активности саркоидоза у пациентов, получающих комплексное лечение, в том числе кортикостероидами, обследовано 303 пациента с саркоидозом органов дыхания при первичном обращении (до лечения) и через каждые 2 месяца лечения в течение 2 лет. 1-я группа – 193 пациента без обострения саркоидоза; 2-я группа – 51 пациент с обострением саркоидоза, не принимавший кортикостероиды (ГКС); 3-я группа – 59 пациентов с обострением саркоидоза, длительно принимающие ГКС. Проводили клинические и биохимические исследования крови, компьютерную томографию органов дыхания, спирографию, эхокардиографию, электрокардиографию в покое. Изучены изменения следующих сывороточных маркеров: свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по разработанной формуле (патент): $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (норма $КК = 1,2-2,4$), определяли маркеры нарушений липидного обмена, для оценки активности эндогенного воспаления рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по ранее разработанной формуле (патент): $ПАЛ = ОХС/ЛПНПхс + ТГЛ$. У 100 % пациентов с саркоидозом до лечения наблюдались признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления, активного гранулематозного процесса, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндеаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31 %, а специфичность – 48 %. Коэффициент корреляции (КК) имел чувствительность 85,0 %; специфичность – 78,8 %; диагностическую эффективность – 80,0 % и более высокую клиническую ценность, чем АПФ, АДА, ПАЛ, СвР, Ук О. Таким образом, сывороточный фермент аденозиндеаминаза (АДА) должен входить в обязательный минимум лабораторных методов у больных саркоидозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркоидоз, окислительный стресс, гранулематозное воспаление, ангиотензинпревращающий фермент, кортикостероиды, аденозиндеаминаза, показатель активности липоидоза, свободные радикалы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of serum markers in diagnosis of exacerbations of sarcoidosis

Yu. Yu. Garmash^{1,2}, L. N. Novikova¹, A. M. Ryzhov¹

¹Moscow Research and Clinical Centre for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

In order to improve the diagnosis of exacerbation and activity of sarcoidosis in patients receiving complex treatment, including corticosteroids, 303 patients with respiratory sarcoidosis were examined at the initial visit (before treatment) and every 2 months of treatment for 2 years. Group 1–193 patients without exacerbation of sarcoidosis; group 2–51 patients with exacerbation of sarcoidosis, who did not take corticosteroids (GCS); group 3–59 patients with exacerbation of sarcoidosis, long-term taking corticosteroids. In order to improve the diagnosis of exacerbation and activity of sarcoidosis in patients receiving complex treatment, including glucocorticosteroids, 303 patients with respiratory sarcoidosis were examined at the initial visit (before treatment) and every 2 months of treatment for 2 years. Group 1–193 patients without exacerbation; group 2–51 patients with exacerbation who did not take corticosteroids (GCS); group 3–59 patients with exacerbation, long-term taking corticosteroids. Conducted clinical and biochemical blood tests, computed tomography of the respiratory organs, spirometry, echocardiography, electrocardiography at rest. Changes in the following serum markers were studied: free radicals (RwR), resistance to oxidative stress calculated by trolox equivalent (UcE), angiotensin-converting enzyme (ACE), adenosine deaminase (ADA), the correlation coefficient (CC) was calculated according to the developed formula (patent): $CC = ACE/ADA$ in arbitrary units ($CC_{norm} = 1.2-2.4$), markers of lipid metabolism disorders were determined, to assess the activity of endogenous inflammation, the indicator of lipoidosis activity (PAL) was calculated according to the previously developed formula (patent): $PAL = TC/LDL_{ox} + TGL$. Before treatment, 100 % of patients with sarcoidosis showed signs of moderate endogenous inflammation, an active granulomatous process, hypoxemia, and a decrease in the body's antioxidant defense. The sensitivity of the serum adenosine deaminase (ADA) enzyme in exacerbations of sarcoidosis was 31 %, and the specificity was 48 %. The correlation coefficient (CC) had a sensitivity of 85.0 %; specificity 78.8 %; diagnostic efficiency of 80.0 % and higher clinical value than ACE, ADA, PAL, SVR, UKO. Thus, the serum enzyme adenosine deaminase (ADA) should be included in the mandatory minimum of laboratory methods in patients with sarcoidosis.

KEYWORDS: sarcoidosis, oxidative stress, granulomatous inflammation, angiotensin-converting enzyme, corticosteroids, adenosine deaminase, indicator of lipoidosis activity, free radicals.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Саркоидоз – хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул в лимфатических узлах, легких, других органах с полиморфными клиническими проявлениями [1]. Течение заболевания вариабельное: от бессимптомного, быстро разрешающегося, до неблагоприятного прогрессирующего с развитием дыхательной и легочно-сердечной недостаточности и (или) тяжелыми внелегочными поражениями. Прогноз зависит от патогенетически связанной сопутствующей общепопуляционной патологии [2] – артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек, нарушения обмена углеводов, липидов, мочевой кислоты, которые к тому же могут усугубляться длительным приемом системных кортикостероидов (ГКС), иных препаратов.

Общепринятых диагностических тестов для саркоидоза не существует. В клинической практике диагноз основывается на наличии неказеозного гранулематозного воспаления в биоптате, характерной клинической и рентгенологической картине и дифференциальной диагностике значительного числа сходных по гистологической картине заболеваний. В то время как у некоторых пациентов с саркоидозом наблюдается спонтанная ремиссия, другие страдают длительным волнообразным активным процессом и постепенным ухудшением качества жизни [26]. Изучение новых методов прогнозирования и выявления обострения саркоидоза имеет практическое значение для улучшения прогноза и качества жизни больных саркоидозом.

Многочисленные исследования показывают значение сывороточных маркеров в диагностике, определении активности заболевания, прогнозирования исходов с преимуществами простого сбора образцов для анализа, минимальной инвазии, низкой стоимости, высокой чувствительности и специфичности [24, 31–33].

С точки зрения определения активности гранулематозного воспаления и прогнозирования обострения саркоидоза, значение представляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [3, 12, 13]. Чувствительность АПФ, как маркера активности саркоидоза, в различных научных публикациях составляет 41–100 %, а специфичность – 83–99 % [14–24]. Данный фермент в норме определяется в различных тканях организма (преимущественно в легких) и влияет на регуляцию артериального давления. Основные источники повышения выработки АПФ при саркоидозе – эпителиоидные и гигантские клетки эпителиоидно-клеточных гранул, формирующихся из тканевых макрофагов, следовательно, концентрация этого фермента может отражать тяжесть и распространенность гранулематозного поражения [6–8]. У преобладающего числа пациентов активность АПФ существенно снижается при приеме 15 мг и более преднизолона в сутки и коррелирует с улучшением клинической и рентгенологической картины заболевания [11].

Гипоксия – не менее значимый фактор, влияющий на изменение внеклеточной концентрации пуриновых нуклеотидов. При гипоксии установлено повышение концентрации внеклеточного аденозина. При острой гипоксии повышение внеклеточной концентрации аденозина является защитным событием, ограничивающим воспалительный процесс. Длительное увеличение концентрации внеклеточного аденозина усугубляет

течение воспалительного процесса [27]. Затяжное повышение уровня аденозина способствует прогрессированию легочного воспаления за счет усиления продукции Th1-цитокинов и активации эффекторных клеток, таких как тучные клетки, макрофаги и фибробласты, и наблюдаются изменения в уровнях экспрессии ферментов метаболизма аденозина: аденозиндеаминазы (АДА), транспортных белков [30]. Однако как маркер саркоидоза АДА не используется из-за низкой чувствительности и специфичности.

Для диагностики обострения саркоидоза из уровня техники также известно использование сывороточных маркеров воспаления, таких как показатель активности липидоза (ПАЛ), свободных радикалов (СвР) и устойчивости к окислительному стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО) до лечения и при обострении [31, 34, 35].

На фоне лечения у пациентов саркоидозом снижается активность неспецифических и специфических сывороточных маркеров воспаления, часто затруднительно оценить персистирующее воспаление и обострение основного заболевания на поддерживающих дозах ГКС, установить активность саркоидоза и своевременно корректировать патогенетическое лечение.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности своевременной диагностики обострения саркоидоза, особенно у больных, получающих лечение ГКС.

Цель исследования: улучшение диагностики обострения и активности саркоидоза у пациентов, получающих комплексное лечение, в том числе кортикостероидами.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование на базе клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» включили 303 пациента. Критерии отбора: отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и приема ингибиторов АПФ (ИАПФ). Ингибиторы АПФ могут влиять на сывороточную концентрацию АПФ, при приеме препаратов этой группы сывороточная концентрация АПФ не дает достоверной информации о течении саркоидоза и не может служить маркером [25].

Общая характеристика обследованных больных

В ходе работы с 2020 по 2023 год нами было обследовано 303 пациента с саркоидозом органов дыхания до лечения и в динамике лечения, все пациенты не принимали ИАПФ.

Пациенты были разделены на три группы. 1 группа – 193 пациента без обострения; 2 группа – 51 пациент с обострением, не принимавший ГКС; 3 группа – 59 пациентов с обострением, длительно принимающих ГКС (характеристика групп показана в табл. 1, 2, 3).

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и полу: средний возраст – 40,5 года (59 %), преобладали курящие мужчины (52 %). Однако индекс курения самый низкий (15,6 пачка/лет) был в 1-й группе и самый высокий (23,5 пачка/лет) – во 2-й группе. Масса-ростовой показатель в пределах нормы оказался у пациентов 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты с избыточной массой тела (54 %). В 3-й группе у 10 пациентов (16,9 %) отмечалась гипергликемия натощак.

Методы исследования

Всех пациентов обследовали при первичном обращении (до лечения) и через каждые 2 месяца лечения в течение 2 лет. Обследование включало оценку анамнеза и жалоб, объективное исследование статуса (включая оценку симптомов дыхательной и [или] сердечной недостаточности), клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию (ЭКГ), спирографию, эхокардиографию (Эхо-КГ), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки. ЭКГ-исследование выполняли на 12-канальном электрокардиографе «Кардивит АТ101» (Schiller, Швейцария). Эхо-КГ выполняли трансторакально на ультразвуковом сканере (Toshiba, Япония) кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц (из парастернального, апикального и субкостального доступов по длинной и короткой осям, в положении пациента лежа на левом боку). Измерения осуществляли по методу Penn convention (Х. Фейгенбаум, 1999); определяли размеры камер сердца, среднее давление в легочной артерии (ЛА) (по отношению времени выброса в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса: АТ/ЕТ), гемодинамические параметры, систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по методу дисков, диастолическую функцию миокарда ЛЖ – по параметрам трансмитрального диастолического потока. Спирографию выполняли на спирографе SPIRO USB (Microsoft, Германия), фактические значения показателей сопоставляли с должными величинами (д. в.); проводили оценку показателей *жизненной емкости легких* (ЖЕЛ), вентиляционной способности легких и проходимости периферических воздушных путей, обратимости компонента бронхиальной обструкции с применением лекарственных пробы с бронхолитиком.

Лабораторные методы исследования, кроме общеклинических, включали определение в сыворотке крови пациентов активность АПФ (АПФ в норме: 20–70 АСЕ) и активность АДА (АДА в норме: 0–18 Ед/л) кинетическим энзиматическим отслеживанием снижения абсорбции при 340 нм в течение 10 минут.

Для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляли по разработанной формуле расчета коэффициента корреляции (КК), который представляет собой отношение показателей сывороточных маркеров: АПФ к показателю АДА [36]. Затем рассчитывали КК по формуле $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (в норме $КК = 1,2–2,4$). При $КК 0,35–1,10$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение ГКС. При $КК 2,50–4,30$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС. Рассчитанный КК не имеет ограничений, позволяет выявить обострение у пациентов саркоидозом при лечении ГКС, а также отражает степень активности саркоидоза, обладает высокой чувствительностью и специфичностью [36].

Маркеры липидного обмена: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВПхс), липопротеиды низкой плотности (ЛПНПхс), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности – $ЛПНПхс / ЛПВПхс$ исследовали при помощи системы Cholestech L[®]D[®]X[®] с применением кассет одноразового применения.

Таблица 1
Характеристика пациентов с саркоидозом без обострения (1-я группа, n = 193)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	47,3 (31,0–61,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	124 (65%) / 69 (35%)
Курящие / некурящие, n (%)	99 (51%) / 94 (49%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	15,6 (6,5–29,8), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	24,9 (20,7–28,5), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	4,8 (4,1–5,9), модифицированный фактор риска

Таблица 2
Характеристика пациентов с саркоидозом без ГКС при обострении (2-я группа n = 51)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	39,5 (27,0–54,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	34 (66,7) / 17 (33,3%)
Курящие / некурящие, n (%)	31 (61) / 20 (39%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	23,5 (19,7–26,2), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	29,2 (20,7–35,5), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 (4,3–5,5), модифицированный фактор риска

Таблица 3
Характеристика пациентов с саркоидозом с обострением на фоне ГКС (3-я группа n = 59)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	34,7 (19,0–58,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	31 (52,5%) / 28 (47,4%)
Курящие / некурящие, n (%)	30 (51%) / 29 (49%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	22,1 (13,7–30,1), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	29,1 (25,4–35,2), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	5,8 (4,7–6,6), модифицированный фактор риска

Для оценки активности эндогенного воспаления у пациентов с саркоидозом рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по ранее разработанной формуле $ПАЛ = ОХС/ЛПНПХС + ТГЛ$ в условных единицах (у.е.) [35]. Значения ПАЛ 1,14–1,44 у.е. расценивали как признак отсутствия эндогенного воспаления. При значениях, соответствующих интервалам 1,45–1,80 или 0,76–1,12 у.е., диагностировали умеренно выраженное эндогенное воспаление. Значения ПАЛ в диапазонах 1,82–1,98 или 0,62–0,75 у.е. соответствовали значительно выраженному эндогенному воспалению [31, 35].

Наличие окислительного стресса определяли с помощью теста FORT (Free Oxygen Radicals Testing) по обнаружению активных форм кислорода (свободные радикалы, СвР), основанному на способности ионов переходных металлов катализировать образование свободных радикалов

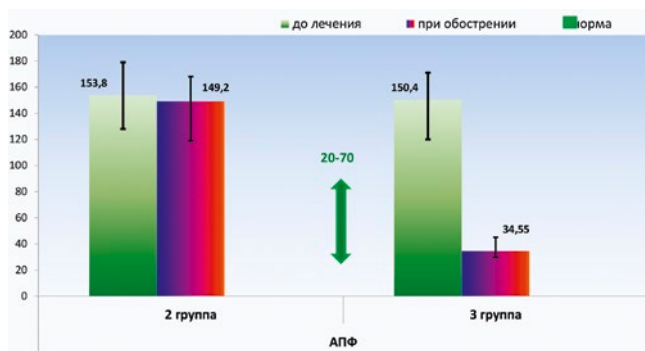


Рисунок 1. Показатель «ангиотензинпревращающий фермент» (АПФ) в группах с обострением саркоидоза (группы 2 и 3).

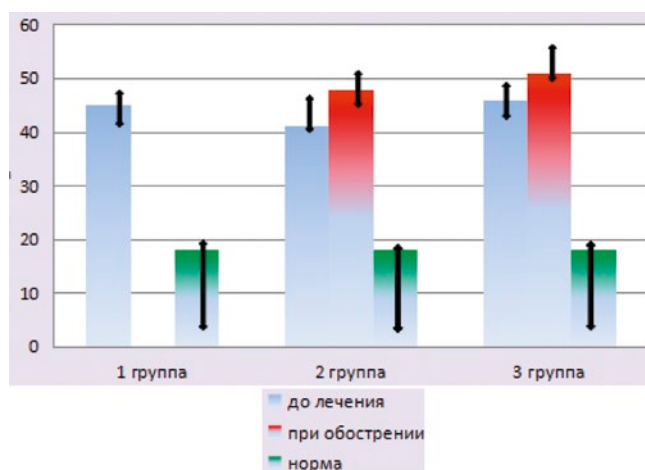


Рисунок 2. Изменения показателя аденозиндеамины (АДА) в анализируемых группах.

в присутствии гидроперекисей. Оценку общей антиоксидативной активности и устойчивости к окислительному стрессу (УкО) проводили с помощью теста Ford, основанного на использовании предварительно образованных радикалов и снижении адсорбции – пропорциональна концентрации антиоксидантов в крови. С-реактивный белок (СРБ) определяли на автоматическом анализаторе Alere Afinion AS 100 иммунохимическим методом.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием статистической программы SPSS Statistic 19. Корреляционный анализ параметрических показателей проведен с помощью коэффициента корреляции Пирсона, анализ непараметрических данных – коэффициента Спирмена, оценка значимости межгрупповых различий – критерия Манна – Уитни, оценка достоверности изменения показателей на фоне лечения – критерия Вилкоксона.

Результаты

В 1-й группе до лечения показатель АПФ был статистически значимо выше по сравнению с нормой: $M1 = 165,1$ (95 % ДИ: 130,4–193,5), $p < 0,001$. По выздоровлении показатель АПФ в 1-й группе снижался до нормальных величин, достоверно отличался от исходных значений: $M1 = 45,3$ (95 % ДИ: 21,2–64,7), $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем.

Во 2-й и 3-й группах до лечения показатель АПФ был статистически значимо выше по сравнению с нормой: $M2 = 153,8$ (95 % ДИ: 128,1–179,6), $p < 0,001$; $M3 = 150,4$ (95 %

ДИ: 120,7–171,5), $p < 0,001$. Изменения показателя АПФ при обострении показаны на *рисунке 1*. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ вновь был значительно повышен, достоверно не отличался от исходных значений до лечения $M2 = 149,16$ (95 % ДИ: 119,8–168,3), $p = 0,150$. При обострении у пациентов 3-й группы показатель АПФ 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.

Таким образом, по нашим данным, при лечении ГКС активность АПФ снижается и остается в пределах нормы весь период проведения системной ГКС.

В ходе работы мы также изучали изменения такого сывороточного маркера как аденозиндеамины (АДА), поскольку она имеет наиболее сильные непрямые 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: снижалось парциальное напряжение кислорода крови (норма выше 80 %), что приводило к развитию гипоксии тканей. Парциальное напряжение кислорода (pO_2) в группах: $M1 = 77,1$ (95 % ДИ: 74,6–79,5), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; $M2 = 76,3$ (95 % ДИ: 73,7–79,1), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; $M3 = 74,9$ (95 % ДИ: 71,2–77,5), $p < 0,050$ по сравнению с нормой. У пациентов 1-й группы при выписке по выздоровлению pO_2 капиллярной крови был в пределах нормы: $M1 = 83,6$ (95 % ДИ: 80,2–86,5). При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп pO_2 капиллярной крови был достоверно ниже нормы: $M2 = 75,1$ (95 % ДИ: 73,8–77,7), $p < 0,005$ по сравнению с нормой; $M3 = 74,7$ (95 % ДИ: 72,2–76,9), $p < 0,050$ по сравнению с нормой. В ходе работы выявлено, что показатель АДА достоверно повышен по сравнению с нормой у пациентов активным саркоидозом.

Изменения показателя АДА в анализируемых группах показаны на *рисунке 2*. По нашим данным, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма: 0–18 Ед/л) у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп: $M1 = 45,72$ (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 аденозиндеамины при обострении саркоидоза составляла 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 $КК = 1,2–2,4$) [36].

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)

Таблица 4
Результаты исследования оксидативного стресса (СвР), антиоксидативной защиты (УкО), эндогенного воспаления (ПАЛ) и гранулематозного воспаления (АПФ)

Параметр		Группы наблюдения	До лечения		При обострении		Уровень достоверности различия значений 2-й и 3-й групп при обострении
			Средняя величина параметра и ее 95% ДИ		Средняя величина параметра и ее 95% ДИ		
Название	Норма		М	95% ДИ	М	95% ДИ	
СвР, ммоль/л H ₂ O ₂	1,22–2,26	1-я группа	3,92 [#]	(2,69–5,30)			p < 0,01
		2-я группа	3,67 [#]	(2,71–4,90)	4,19 [#]	(3,40–5,20)	
		3-я группа	3,49 [#]	(2,42–4,80)*	1,80	(1,30–2,36)*	
УкО, ммоль/л	1,07–1,53	1-я группа	0,72 [#]	(0,66–1,02)			p < 0,01
		2-я группа	0,77 [#]	(0,62–0,97)	0,74 [#]	(0,61–0,90)	
		3-я группа	0,76 [#]	(0,60–1,00)*	1,26	(1,05–1,48)*	
ПАЛ, ед.	1,14–1,44	1-я группа	0,89 [#]	(0,68–1,11)			p < 0,01
		2-я группа	1,02 [#]	(0,89–1,12)	0,77 [#]	(0,67–0,89)	
		3-я группа	0,88 [#]	(0,72–1,02)*	1,23	(1,14–1,31)*	
АПФ, ед. ACE	20–70	1-я группа	165,1 [#]	(130,40–193,50)			p < 0,01
		2-я группа	153,8 [#]	(128,10–179,60)	149,20 [#]	(119,80–168,30)	
		3-я группа	150,4 [#]	(120,70–171,50)*	34,55	(29,70–45,10)*	

Примечание: * – различия достоверны между показателями до лечения и при обострении внутри группы ($p < 0,01$); # – различия достоверны при сравнении с нормой ($p < 0,01$).

ед., $p < 0,001$. При этом КК показал высокую чувствительность и специфичность при диагностике обострения саркоидоза: чувствительность 85,0%; специфичность 78,8%; диагностическая эффективность составляла 80,0%.

В ходе нашего исследования выявлено, что до лечения у 100% пациентов с саркоидозом при активном гранулематозном процессе со значительным повышением АПФ в анализах крови определялись признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и сниженной антиоксидантной защиты организма.

Обобщенные результаты исследования приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, показатели оксидативного стресса (СвР), антиоксидантной защиты (УкО), эндогенного воспаления (ПАЛ) и гранулематозного воспаления (АПФ) 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 достоверно выше свободные радикалы (СвР): $M1 = 3,92$ (95% ДИ: 2,69–5,3), $p < 0,010$ по сравнению с нормой; достоверно снижена устойчивость к окислительному стрессу, рассчитанная по тролоксовому эквиваленту (УкО) $M1 = 0,72$ (95% ДИ: 0,66–1,02), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; снижен показатель активности липоидоза (ПАЛ) $M1 = 0,89$ (95% ДИ: 0,68–1,11), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. При выписке по выздоровлении лабораторные показатели у пациентов 1-й группы были в пределах нормы: СвР $M1 = 1,75$ (95% ДИ: 1,29–2,30), 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: 2,71–4,90), $p < 0,010$ по сравнению с нормой, так и при обострении СвР $M2 = 4,19$ (95% ДИ: 3,40–5,20), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. 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), $p < 0,010$ по сравнению с нормой, так и при обострении: УкО $M2 = 0,74$ (95% ДИ: 0,61–0,90), ПАЛ $M2 = 0,77$ (95% ДИ: 0,67–0,89), $p < 0,010$ по сравнению с нормой.

У пациентов 3-й группы до лечения также достоверно повышен показатель СвР $M3 = 3,49$ (95% ДИ: 2,42–4,80); $p < 0,010$ по сравнению с нормой; снижены показатели УкО $M3 = 0,76$ (95% ДИ: 0,60–1,00); $p < 0,001$ по сравнению с нормой и ПАЛ $M3 = 0,88$ (95% ДИ: 0,72–1,02), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. 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: 1,30–2,36), 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 саркоидозом. Степень выраженности клинических и функциональных симптомов у пациентов саркоидозом в процессе лечения показаны в таблицах 5 и 6.

Согласно таблицам 5 и 6, у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп до лечения выявляли умеренно выраженные симптомы дыхательной недостаточности в виде снижения вентиляционной способности легких, умеренной легочной гипертензии и незначительно выраженной сердечной недостаточности. У пациентов 1-й группы при выписке состояние удовлетворительное, признаков легочно-сердечной недостаточности и интоксикационного синдрома не выявлено, получена достоверная положительная клиничко-лабораторная динамика. При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп вновь появлялись признаки интоксикации и легочно-сердечной недостаточности, значимое снижение вентиляционной способности, легочная гипертензия, изменились сывороточные маркеры воспаления.

Для выявления взаимосвязи между КК с основными клиничко-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом 2-й и 3-й групп при обострении был проведен анализ корреляционных связей (табл. 7).

У пациентов 2-й группы при обострении наиболее сильные обратные связи установлены между коэффициентом корреляции (КК) и показателем выраженности эндогенного воспаления (ПАЛ), устойчивости к окислительному

Таблица 5
Функционально-лабораторные показатели пациентов с саркоидозом

Показатели	Этап	1-я группа (n = 193)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 59)
		М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)
ОФВ1 (% от должн.), N ≥ 80	А	73,69 (71,10–76,20)*	71,63 (69,40–75,20)*	74,40 (71,30–76,50)*
	Б	84,48 (81,20–87,80)*	70,20 (67,70–75,30)*	73,20 (68,10–75,90)*
ФВ ЛЖ (%), N ≥ 55	А	53,70 (44,30–63,70)*	51,10 (48,40–53,50)*	50,70 (46,50–53,40)*
	Б	72,00 (62,10–76,50)*	50,30 (48,20–52,90)*	50,10 (45,40–52,60)*
СрДЛА, N = 0,40–0,45	А	0,34 (0,29–0,38)*	0,33 (0,30–0,36)*	0,32 (0,29–0,34)*
	Б	0,43 (0,42–0,44)*	0,32 (0,29–0,35)*	0,31 (0,28–0,33)*
pO ₂ капиллярной крови, N = > 80%	А	77,10 (74,60–79,50)*	76,30 (73,70–79,10)*	74,90 (71,20–77,50)*
	Б	83,60 (80,20–86,50)*	75,10 (73,80–77,70)*	74,70 (72,20–76,90)*

Примечание: 1-я, 2-я и 3-я группы до лечения (этап А), 1-я группа при улучшении, 2-я и 3-я группы при обострении (этап Б); * – различия достоверны между исходными значениями и при выписке в группе 1 (p < 0,05); # – различия достоверны при сравнении с нормой (p < 0,05). ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, по данным спирометрии; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, по данным Эхо-КГ; СрДЛА – расчетное среднее давление в легочной артерии по данным Эхо-КГ.

Таблица 6
Степень клинических симптомов у пациентов саркоидозом в процессе лечения

Показатели	Этап	1-я группа (n = 193)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 59)
		М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)
Дыхательная недостаточность	А	++	++	++
	Б	–	+++	+++
Сердечная недостаточность	А	+	+	+
	Б	–	+	+
Интоксикационный синдром	А	+	+	+
	Б	–	++	++

Примечание: (–) – отсутствует; (+) – незначительные симптомы; (++) – умеренные симптомы; (+++) – выраженные симптомы.

Таблица 7
Взаимосвязь показателя коэффициент корреляции, как маркера активности воспаления при обострении саркоидоза, с основными показателями у пациентов с саркоидозом

Параметр	Коэффициент корреляции по Спирмену			
	2-я группа (n = 51)		3-я группа (n = 59)	
	Показатель	p	Показатель	p
АПФ	0,761	< 0,001	0,496	< 0,010
ПАЛ	–0,746	< 0,001	–0,471	< 0,010
СвР	0,897	< 0,001	0,395	< 0,001
СРБ	0,242	< 0,050	–0,688	< 0,010
УкО	–0,644	< 0,010	–0,448	< 0,050
ОФВ1	–0,761	< 0,001	0,789	< 0,010
ФВ ЛЖ	–0,406	< 0,010	0,437	< 0,010
СрД ЛА	0,617	< 0,010	–0,759	< 0,001
pO ₂	–0,763	< 0,001	0,799	< 0,001

стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО), парциальным напряжением кислорода крови (pO₂). Среди клинических показателей наиболее сильные обратные связи выявлены между КК и вентиляционной способностью легких (ОФВ1), ФВ ЛЖ. Наиболее сильные 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). Среди клинических показателей наиболее сильные прямые связи установлены между КК и СрДЛА.

У пациентов 3-й группы при обострении в первую очередь установлены сильные обратные связи между КК и клиническими показателями выраженности легочной гипертензии – СрД ЛА. Также сильные прямые связи между КК и клиническими показателями выраженности легочно-сердечной недостаточности: ОФВ1 и ФВ ЛЖ. Среди лабораторных показателей наиболее сильные прямые связи выявлены между КК и парциальным напряжением кислорода крови (pO₂). Умеренные обратные связи между КК и СРБ, ПАЛ.

Обсуждение

В настоящее время многочисленные исследования показывают значение сывороточных маркеров в диагностике активности заболевания, прогнозировании исходов с преимуществами простого сбора образцов для анализа, минимальной инвазии, низкой стоимости, высокой чувствительности и специфичности [24, 31–33].

Нами изучена диагностическая и прогностическая роль при активном саркоидозе органов дыхания таких сывороточных маркеров, как свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), произведен расчет коэффициента корреляции (КК) по запатентованной формуле КК = АПФ/АДА в условных единицах (норма КК = 1,2–2,4), определены маркеры нарушений липидного обмена, и произведена оценка активности эндогенного воспаления по расчетному показателю активности липоидоза (ПАЛ) по запатентованной формуле ПАЛ = ОХС/ЛПНПхс + ТГЛ.

Прежде всего для определения активности гранулематозного воспаления и прогнозирования саркоидоза важное значение играет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – экзопептидаза, синтезируемая клетками эндотелия, отвечающая за конверсию декапептида ангиотензина I в октапептид ангиотензин II, что приводит к вазоконстрикции, увеличению синтеза альдостерона, регулированию значений артериального давления. АПФ циркулирует на клеточных мембранах эндотелия сосудов многих органов, большая его концентрация характерна для легких, значительная часть ангиотензина II образуется при прохождении крови через легкие. На высокую активность сывороточного АПФ при саркоидозе впервые обратил внимание J. Lieberman в исследовании, посвященном изучению причин повышения артериального давления у пациентов с хроническими заболеваниями легких [3], и описал снижение активности АПФ при приеме кортикостероидов [4]. Последующие исследования показали наличие корреляции активности АПФ с течением саркоидоза [5]. Источниками повышения секреции АПФ у больных саркоидозом являются производные тканевых макрофагов – эпителиоид-

ные и гигантские клетки саркоидных гранул, поэтому концентрация этого фермента отражает распространенность гранулематозного поражения [6–8]. Результаты наших исследований показали, что у 100% пациентов с саркоидозом до лечения наблюдались признаки активного гранулематозного процесса. На современном этапе АПФ используется как маркер диагностики и преимущественно мониторинга активности саркоидоза [12, 13]. Чувствительность АПФ, как маркера саркоидоза, в различных клинических исследованиях составляет 41–100%, специфичность – 83–99% [14–24]. При лечении ГКС активность АПФ снижалась до нормы. Это отмечено и в работах зарубежных авторов [9–11]. Отмечена зависимость дозы кортикостероидов и активности сывороточного АПФ. У преимущественного числа пациентов активность АПФ существенно снижается на фоне 15 мг и более преднизолона в сутки на фоне клинической и рентгенологической положительной динамики картины заболевания [11].

По нашим данным, у всех пациентов до лечения наблюдались явления умеренно выраженного эндогенного воспаления, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма, показатель гранулематозного воспаления (АПФ) был достоверно выше по сравнению с нормой. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ также 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 группы. Таким образом, результаты наших исследований показали, что при длительном лечении ГКС активность АПФ стойко снижается.

Гипоксия влияет на изменение внеклеточной концентрации пуриновых нуклеотидов, вызывает повышение концентрации внеклеточного аденозина, источником являются различные клетки. Механизм протективного действия аденозина при гипоксии связан со снижением воспаления, индуцированного гипоксией (hypoxia-induced inflammation) [28, 29]. Рецептор аденозина A(2B) играет роль в адаптации тканей к гипоксии. Для активации рецепторов этого типа необходима высокая концентрация внеклеточного аденозина. С точки зрения Y. Zhou *et al.* [30], при остром воспалении легких рецепторы A(2A) и A(2B) играют противовоспалительную роль и оказывают защитный эффект на ткани за счет ингибирования продукции Th1-цитокинов и усиления барьерной функции эпителия. При хронизации легочных заболеваний рецепторы A(2B), A1 и A3 участвуют в увеличении продукции Th1-цитокинов, активации эффекторных клеток (тучные клетки, макрофаги и фибробласты), способствуя прогрессированию болезни и изменениям в уровнях экспрессии ферментов метаболизма аденозина (АДА, CD 73) и транспортных белков (пуринергическое ремоделирование) [27, 30].

По нашим наблюдениям, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма: 0–18 Ед/л) у пациентов саркоидозом 1-й, 2-й и 3-й групп: M1 = 45,72 (95% ДИ: 33,70–56,60), $p < 0,050$; M2 = 41,34 (95% ДИ: 35,20–53,50), $p < 0,050$; M3 = 46,11 (95% ДИ: 37,40–56,80), $p < 0,050$. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндеаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31%, а специфичность – 48%. Технический результат нашего изобре-

тения состоит в возможности вовремя выявить обострение у пациентов саркоидозом как на фоне лечения ГКС, так и у пациентов, не получающих ГКС, и установить активность саркоидоза как до лечения, так и в динамике лечения на фоне интоксикационного синдрома и недостаточности антиоксидантной защиты, на ранней стадии заболевания назначить патогенетическое лечение [36]. Указанный технический результат достигается тем, что для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляют расчет коэффициента корреляции (КК), который представляет собой отношение показателей сывороточных маркеров: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) к показателю аденозиндеаминазы (АДА) ($КК = АПФ/АДА$ в условных единицах) и при КК 0,35–1,10 диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами (ГКС), при КК 2,50–4,30 диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС. Коэффициент корреляции (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., $p < 0,001$. Коэффициент корреляции (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., $p = 0,116$. Коэффициент корреляции (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., $p < 0,001$. При этом КК показал высокую чувствительность и специфичность по сравнению с коэффициентом по Фридвальду: чувствительность – 85,0%; специфичность – 78,8%; диагностическая 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 [36].

Предлагаемые нами методы и параметры сами по себе известны, но ни один из них в отдельности не обеспечивает нового свойства, состоящего в увеличении полезной информации, благодаря взаимосвязи, извлекаемой из определяемых показателей. В целом они позволяют повысить точность диагностики обострения у пациентов с саркоидозом и на ранней стадии заболевания скорректировать патогенетическое лечение.

Заключение

Данные, полученные в результате проведенного исследования, подтверждают наличие у больных саркоидозом органов дыхания эндогенного воспаления, ассоциированного с оксидативным стрессом и активацией перекисного окисления липидов, наличие активного гранулематозного воспаления. Лабораторные данные были сопоставимы с основными клиническими и функциональными показателями пациентов саркоидозом. Для диагностики активности гранулематоза в условиях системной кортикостероидной терапии предпочтительно определение, помимо АПФ, АДА, коэффициента корреляции по соотношению АПФ/АДА с целью своевременной диагностики активации воспаления и коррекции лечения, снижения риска развития осложнений при длительном лечении и наблюдении. Предлагаемый способ диагностики обострения у пациентов саркоидозом при лечении ГКС не требует сложной аппаратуры, может применяться

в любых медицинских учреждениях. Сывороточные маркеры сохраняют большое практическое значение в ходе наблюдения за больными саркоидозом. Сывороточный фермент аденозиндезаминаза (АДА) должен входить в обязательный минимум лабораторных методов у больных саркоидозом.

Список литературы / References

1. Саркоидоз. Клинические рекомендации под ред. Н. А. Мухина, Москва: ИМА 150 ПРСС. 2009; 128 с.
2. Martusewicz-Boros M.M. [et al.]. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n = 1779) patients' analysis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: Official Journal of WASOG*. 2015; 2 (32): 115–20.
3. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *The American Journal of Medicine*. 1975; 3 (59): 365–72.
4. Lieberman J. [et al.]. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *The American review of respiratory disease*. 1979; 2 (120): 329–35.
5. Rømer F.K., Jacobsen F. The influence of prednisone on serum angiotensin converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1982; 4 (42): 377–382.
6. Lynch J.P., Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997; 4 (18): 755–85.
7. Sheffield E.A. Pathology of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997; 4 (18): 741–54.
8. Silverstein E., Pertschuk L.P., Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979; 76 (26): 6646–8.
9. DeRemee R.A., Lufkin E.G., Rohrbach M.S. Serum angiotensin-converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. *Archives of internal medicine*. 1985; 4 (145): 677–9.
10. Khan A.H. [et al.]. Role of Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Journal of Pakistan Medical Association*. 1998; 48: 131–133.
11. Studdy P.R., Bird R. Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis – Its Value in Present Clinical Practice. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*. 1989; 1 (26): 13–18.
12. Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 11 (12): 1191–1208.
13. Csongrádi A. [et al.]. Optimized angiotensin-converting enzyme activity assay for the accurate diagnosis of sarcoidosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 7 (56): 1117–1125.
14. Ashutosh K., Keighley J.F. Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. *Thorax*. 1976; 5 (31): 552–7.
15. Klech H. [et al.]. Assessment of activity in Sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67Gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood 137 lymphocyte subpopulations. *Chest*. 1982; 6 (82): 732–738.
16. Lavaud F. [et al.]. [Assay of angiotensin converting enzyme (ACE) in thoracic forms of sarcoidosis and other pulmonary diseases]. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1979; 45 (8): 3755.
17. Lieberman J. The specificity and nature of serum-angiotensin-converting enzyme (serum ACE) elevations in sarcoidosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976; (278): 488–97.
18. Lieberman J. [et al.]. Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67 gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *undefined*. 1983. *Sarcoidosis. Journal Of Pakistan Medical Association*. 1998; 131–133.
19. Nosal A. [et al.]. Angiotensin-I-Converting Enzyme and Gallium Scan in Noninvasive Evaluation of Sarcoidosis. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 3 (90): 328.
20. Rohatgi P.K., Ryan J.W. Simple Radioassay for Measuring Serum Activity of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Chest*. 1980; 1 (78): 69–76.
21. Studdy P., Bird R., James D.G. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet (London, England)*. 1978; (2) 8104–5: 1331–4.
22. Studdy P.R., Bird R. Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis – Its Value in Present Clinical Practice. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*. 1989; 1 (26): 13–18.
23. Ungprasert P. [et al.]. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016; 1 (194): 91–95.
24. Вэньцяо Ван, Юэ Ма, Юнмин Чжан, Цзе Хе, Ин Нонг и др. Диагностическое и стадийное значение сывороточного ангиотензинпревращающего фермента при саркоидозе. 22.03.2022. DOI: 10.1115/2022/4657502. Wenqiao Wang, Yue Ma, Yongming Zhang, Jie He, Ying Nong, et al. Diagnostic and staging value of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. 03/22/2022. DOI: 10.1115/2022/4657502.
25. Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 11 (12): 1191–1208.
26. Харпер Л. Дж., Герке А. К., Ван К. Ф. и др. Доход и другие причины плохих исходов у пациентов с саркоидозом в США. Американский журнал респираторной и интенсивной терапии. 2020; 201 (8): 955–964. DOI: 10.1164. Harper LJ, Gerke AK, Wang XF, et al. Income and other reasons for poor outcomes in patients with sarcoidosis in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 201 (8): 955–964. DOI: 10.1164.
27. Eckle T., Koeppen M., Eltzschig H.K. Role of Extracellular Adenosine in Acute Lung Injury. *Physiology*. 2009; 24 (5): 298–306.
28. Ahern C.M., Kewley E.M., Eltzschig H. The resurgence of A2B adenosine receptor signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1808 (5): 1329–1339.
29. Koeppen M., Eckle T., Eltzschig H.K. Interplay of hypoxia and A2B adenosine receptors in tissue protection. *Adv Pharmacol*. 2011; (61): 145–186.
30. Zhou Y., Schneider D.J., Blackburn M.R. Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease. *Pharmacol Ther*. 2009; (123), Issue 1: 105–116.
31. Новикова Л. Н., Гармаш Ю. Ю., Рыжов А. М. Клиническое значение мониторинга показателя активности липидоза при саркоидозе и туберкулезе. Сб. Научные труды (к 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора, академика РАН В. И. Литвинова). Москва. 2021; С. 250–266. Novikova L.N., Garmash Yu. Yu., Ryzhov A.M. Clinical significance of monitoring the indicator of lipidosis activity in sarcoidosis and tuberculosis. *Collection. Scientific works (to the 80th anniversary of the birth of the Honored Scientist, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences V.I. Litvinov)*. Moscow. 2021; pp. 250–266.
32. Чу С., Льв Х., Шен Дж. Фосфатаза, связанная с путем JNK, как сывороточный маркер активности заболевания и результатов лечения ювенильного идиопатического артрита. Журнал экспериментальной медицины Тохуку. 2021; 253 (1): 19–28. DOI: 10.1620/tem.253.19.
33. Zhu S., Lv H., Shen J. JNK pathway-associated phosphatase as a serum marker of disease activity and treatment outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2021; 253 (1): 19–28. DOI: 10.1620/topic.253.19.
34. Чакрабартти Р., Кapse Б., Мукерджи Г. Растворимые молекулы иммунных контрольных точек: сывороточные маркеры для диагностики и прогнозирования рака. Отчеты о раке. 2019. 2. статья el 160. DOI: 10.1002/cnr2.1160.
35. Chakrabarti R., Kapse B., Mukherjee G. Soluble immune checkpoint molecules: serum markers for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Reports*. 2019. 2. article el 160. DOI: 10.1002/cnr2.1160.
36. Гармаш Ю. Ю., Новикова Л. Н., Рыжов А. М. Роль липидов в патогенезе воспаления при саркоидозе. Медицинский алфавит. 2017; 33 (330): 45–52. Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. The role of lipids in the pathogenesis of inflammation in sarcoidosis. *Medical Alphabet*. 2017; 33 (330): 45–52.
37. 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. Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. Method for diagnosing endogenous inflammation in patients with sarcoidosis based on the activity of lipidosis. *Patent for invention 2731887. P. 1. 09.09.2020. Application No. 2020101292 dated 01/15/2020.*
38. 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. Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. Method for diagnosing exacerbation of sarcoidosis. *Patent for invention 2795365. P. 2. 03.05.2023. Application No. 2023103036 dated 02/10/2023.*

Статья поступила / Received 07.06.23
Получена после рецензирования / Revised 22.06.23
Принята в печать / Accepted 04.09.23

Сведения об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна^{1,2}, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части, врач-фтизиатр, врач-пульмонолог. E-mail: ygarmash@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6501-7944

Новикова Людмила Николаевна, д.м.н., зав. кабинетом функциональной диагностики, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог¹

Рыжов Александр Михайлович, к.м.н. врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории¹

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

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

Автор для переписки: Гармаш Юлия Юрьевна. E-mail: ygarmash@mail.ru

About authors

Garmash Yulia Yu.^{1,2}, PhD Med, deputy chief physician for Medical Affairs, phthisiatrician, pulmonologist. E-mail: ygarmash@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6501-7944

Novikova Lyudmila N., DM Sci (habil.), head of Dept of Functional Diagnostics, physician of functional diagnostics, cardiologist¹

Ryzhov Alexander M., PhD Med, physician at Clinical Laboratory Diagnostics of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory¹

¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Dept of Phthisiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Garmash Yulia Yu. E-mail: ygarmash@mail.ru

Для цитирования: Гармаш Ю. Ю., Новикова Л. Н., Рыжов А. М. Роль сывороточных маркеров в диагностике обострения саркоидоза. Медицинский алфавит. 2023; (23): 57–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-57-64>

For citation: Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. Role of serum markers in diagnosis of exacerbations of sarcoidosis. *Medical alphabet*. 2023; (23): 57–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-57-64>

