

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.24-002-036.12-091(043.5)

ЛУКАШЕВИЧ
Анастасия Александровна

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ФИБРОЗИРУЮЩИХ ПАТТЕРНОВ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель **Юдина Ольга Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь

Официальные оппоненты: **Полещук Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

Рузанов Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

Оппонирующая организация учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 28 ноября 2025 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон: (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 27 октября 2025 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А. Летковская

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость интерстициальными легочными болезнями (ИЛБ) в европейских странах составляет от 6,27 до 97,9 случаев на 100 000 населения [Gupta et al., 2023; Duchemann et al., 2017]. При этом число смертей от ИЛБ в ближайшие 20 лет может удвоиться, что связывают с прогрессирующим фиброзо легкого [Foreman et al., 2018].

С 2015 по 2024 годы заболеваемость ИЛБ в Республике Беларусь выросла в 4,3 раза и составила 14,6 случаев на 100 000 населения [Офиц. стат. сб. РБ, 2024]. Существенное значение в выборе тактики лечения и выживаемости пациентов с ИЛБ имеет прогрессирующее фиброзо легких [Kreuter et al., 2021]. В Республике Беларусь в соответствии с действующим клиническим протоколом № 768 от 05.07.2012, утвержденным Министерством здравоохранения, пациенты с ИЛБ получают противовоспалительные лекарственные средства (глюкокортикостероиды и цитостатики), дезагреганты и антиоксидантную терапию [Клин. протокол, 2012]. Однако в ряде случаев, несмотря на проводимое лечение, фиброз легких продолжает прогрессировать, что ведет к формированию терминальной дыхательной недостаточности и неблагоприятному исходу [Wijsenbeek et al., 2020]. В случае идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) – одной из нозологий ИЛБ – медиана времени выживания пациентов составляет от трех до пяти лет [ERS, 2019].

Появились сведения, подвергающие сомнению пользу противовоспалительной терапии при ИЛБ [Hunninghake et al., 2005; Rajan et al., 2023; Raghu et al., 2012], а в случаях ИЛФ и не ИЛФ-заболеваний с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом – данные, указывающие на ухудшение состояния пациента в результате ее проведения [Cottin et al., 2020]. Результаты компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) не позволяют оценить баланс между воспалительным и фиброзным компонентами, что затрудняет выбор тактики лечения ИЛБ [Brownell et al., 2017]. С появлением новых рекомендаций по диагностике и мониторингу прогрессирующих фиброзных ИЛБ (ПФ-ИЛБ) [Rajan et al., 2023], а также разработкой антифибротических препаратов (пирфенидона [Ghazipura et al., 2021] и нинтеданиба [Ghazipura et al., 2021]), гистологическая оценка преобладающего паттерна патологических изменений в легком является одной из ключевых в междисциплинарном подходе к выбору тактики ведения пациента.

В последнем десятилетии произошли перемены в понимании патогенеза прогрессирующего фиброза легких при ИЛБ от хронического воспалительного ответа к повторяющемуся повреждению альвеолярного эпителия, аномальной репарации и эпителиально-мезенхимальной трансформации [Rockey et al., 2015]. Ведется активный поиск биомаркеров, которые позволят не только

прогнозировать вероятность прогрессирования фиброза легких, но и станут мишенью для антифиброзной терапии у пациентов с ИЛБ.

Результаты некоторых исследований предполагают взаимосвязи между воспалительным потенциалом фактора некроза опухоли α (TNF- α) и его антифибротической активностью на фоне уже имеющегося фиброза [Redente et al., 2014]. Гиперэкспрессия фактора роста соединительной ткани (CTGF) является отличительной чертой фиброза в различных тканях при опосредованном участии профибротических эффектов трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [Wiwin et al., 2022]. Повышение экспрессии TGF- $\beta 1$ в биоптатах легких пациентов с ИЛБ наблюдается как на ранних стадиях заболевания, так и при наличии значительных фибротических изменений [MacFarlane et al., 2017; Yoshida et al., 2011; Glass et al., 2020].

Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности выделения морфологических паттернов фибротических изменений, оценки профиля биомаркеров воспаления и ремоделирования легочной ткани в биоптатах для прогнозирования прогрессирования фиброза легких для персонификации тактики ведения пациентов с ИЛБ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Диссертация выполнялась в рамках задания «Разработать метод оценки вероятности развития фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями (J84)» подпрограммы «Терапия» государственной программы научных исследований «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (№ государственной регистрации 20201683, срок выполнения: 2021–2023 гг.); задания «Изучить механизмы развития фиброза легких, ассоциированного с загрязнением атмосферного воздуха» (договор с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, № государственной регистрации 20230882, срок выполнения: 2023–2024 гг.).

Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156), а именно, пункты 2.4 «Диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи» и 2.5 «Персонифицированная медицина».

Цель работы: установить морфологические характеристики фиброзирующих паттернов интерстициальных легочных болезней для прогнозирования прогрессирования пневмофиброза.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Определить морфологические характеристики пневмофиброза при интерстициальных легочных болезнях.

2. Выделить паттерны фиброза на основании морфологических характеристик биоптата легкого при интерстициальных легочных болезнях.

3. Охарактеризовать экспрессию белков фактора некроза опухоли α (TNF- α), фактора роста соединительной ткани (CTGF), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) при различных паттернах фиброза у пациентов с интерстициальными легочными болезнями.

4. Определить морфологические критерии для прогнозирования прогрессирования пневмофиброза при интерстициальных легочных болезнях и их диагностическую ценность.

Объект исследования: биоптаты легкого, взятые при видеоторакоскопической биопсии у пациентов с ИЛБ, медицинские карты стационарного пациента (форма № 003/у-07).

Предмет исследования: фибротические изменения в ткани легкого по данным морфологического исследования.

Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленной целью и задачами работы.

Научная новизна

1. Впервые в Республике Беларусь определены ИЛБ, протекающие с пневмофиброзом.

2. Впервые на основании качественных (наличие фибробластических очагов) и количественных (площадь пневмофиброза, выраженность воспалительного инфильтрата) характеристик выделены морфологические паттерны фиброза легких при ИЛБ.

3. Новыми являются полученные данные о различиях в иммуногистохимической экспрессии белков TNF- α , CTGF и TGF- $\beta 1$ в легочной ткани при различных паттернах фиброза легких у пациентов с ИЛБ.

4. Впервые выявлены предикторы прогрессирования фиброза легких (паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов, позитивность экспрессии CTGF и TGF- $\beta 1$) у пациентов с ИЛБ, установлены их пороговые значения, чувствительность и специфичность определения.

5. Впервые разработана и валидирована математическая модель, позволившая увеличить диагностические характеристики отдельных параметров для оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ.

Положения, выносимые на защиту

1. Нозологические формы ИЛБ характеризуются различным объемом, типом распределения соединительной ткани в легких и течением. У пациентов с прогрессирующим фиброзом легких и пациентов с благоприятным течением ИЛБ имеются отличия в морфологических характеристиках пневмофиброза.

2. Пневмофиброз при ИЛБ представлен четырьмя гистологическими паттернами: паттерном гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов, паттерном с воспалительными изменениями, преобладающими над фибротическими и отсутствием фибробластических очагов, паттерном с выраженным фиброзом легкого, отсутствием фибробластических очагов и слабо выраженным воспалительным компонентом, паттерном с минимальными фибротическими изменениями.

3. Морфологические паттерны фиброза легких при ИЛБ характеризуются гетерогенностью экспрессии белков TNF- α , CTGF и TGF- β 1. У пациентов с прогрессирующим фиброзом легких и пациентов с благоприятным течением ИЛБ имеются отличия в экспрессии белков CTGF и TGF- β 1.

4. Морфологические характеристики биоптата легкого пациентов с ИЛБ, такие как паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов и экспрессия белков CTGF, TGF- β 1, являются прогностически неблагоприятными факторами в прогрессировании пневмофиброза. Включение вышеуказанных морфологических предикторов в многофакторную модель позволяет прогнозировать прогрессирование фиброза легкого с высокой диагностической ценностью (чувствительность 81,0%, специфичность 92,1%).

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискатель совместно с научным руководителем, к.м.н., доцентом О.А. Юдиной сформулировал цель, задачи и положения, выносимые на защиту диссертации. Автором лично проведен анализ литературы по теме диссертации, определены методология и методики исследования, произведен информационный поиск, отобран материал для исследования, проанализирована медицинская документация (биопсийные карты, медицинские карты стационарного пациента).

Автор лично выполнил микроскопическое исследование с гистологическим описанием объектов исследования с последующей верификацией морфологического диагноза. Проведен морфометрический анализ, разработан протокол морфологического исследования, сформирована компьютерная база данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовлены иллюстрации. Результаты анализа

полученных клинических, морфологических, иммуногистохимических данных отражены в публикациях в соавторстве с научным руководителем [1–А–13–А].

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению: «Метод оценки вероятности прогрессирования фиброза легкого у пациентов с интерстициальными легочными болезнями» (регистрационный номер 033-0523 от 29.09.2023) и «Метод прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями» (регистрационный номер 077-0924 от 26.12.2024), в разработке которых автору принадлежит сбор материалов, участие в составлении баз данных, написание и редакция текста (личное участие – до 70%) [14–А, 15–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на конференциях республиканского и международного значения: IV съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 2022); международной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2022); VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологоанатомической практики» (Челябинск 2023); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (Астана, 2023); научно-практической конференции «Современная патологическая анатомия: достижения, вызовы и тренды» (Минск, 2023); международной научно-практической конференции «Современные проблемы патологической анатомии» (Ташкент, 2025), научной сессии БГМУ (Минск, 2022–2025 гг.).

Результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение (Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минска, пульмонологическое отделение государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», торакальное отделение государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», пульмонологическое отделение учреждения здравоохранения «2-я городская клиническая больница») и образовательный процесс (на кафедре пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и на кафедре фтизиопульмонологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет») (подтверждено 6 актами внедрения).

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 15 работ: 7 статей в научных журналах и сборниках, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (5,9 авторских листа), 6 статей в сборниках научных трудов и материалов конференции (1,5 авторского листа) и 2 инструкции по применению (0,3 авторских листа). Общий объем опубликованных материалов по теме диссертации составил 7,7 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения и обсуждения результатов собственных исследований (3 главы), заключения, списка использованных источников и 9 приложений. Материал иллюстрирован 33 рисунками и содержит 37 таблиц. Рисунки, таблицы и приложения занимают 1/6 объема диссертации. Библиографический список включает 133 источника (из них 9 русскоязычных, 124 на иностранных языках).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы исследования. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации, архивных микропрепаратов биопсийного материала 80 пациентов основной группы и 20 пациентов группы валидации с диагнозом ИЛБ и наличием пневмофиброза в биоптатах легкого, находившихся на лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в 2015–2022 гг. Набор материала основной группы был завершён до начала пандемии COVID-19. Для оценки риска прогрессирования заболевания использованы рекомендации Европейского Респираторного Общества [ERS, 2022], предлагающие учитывать следующие характеристики в течение 2-х лет: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на $\geq 10\%$ от должного значения; снижение ФЖЕЛ от 5% до $< 10\%$ от должного значения в совокупности с ухудшением респираторных симптомов или увеличением степени фиброза легких по данным КТВР; ухудшение респираторных симптомов и увеличение степени фиброза легких по данным КТВР. В зависимости от наличия признаков ухудшения клинических и рентгенологических признаков пациенты были разделены на две группы: с фенотипом прогрессирующего фиброза (ПФ-ИЛБ) – 42/80 (52,5%) и без прогрессии пневмофиброза (не-ПФ ИЛБ) – 38/80 (47,5%).

Методы исследования. Структура научной работы включала этапы:

1. Анализ клинических, радиологических данных 80 пациентов с ИЛБ с фиброзом легкого по данным морфологического исследования.

2. Анализ и характеристика изменений, выявленных при морфологическом исследовании биоптатов легких 80 пациентов с ИЛБ с формированием паттернов фиброза.

3. Анализ результатов иммуногистохимического исследования (ИГХИ) с антителами к TNF- α , CTGF, TGF- β 1 с сопоставлением различий экспрессии в выделенных паттернах пневмофиброза.

4. Регрессионный анализ с выделенными предикторными показателями и их пошаговым исключением для составления регрессионного уравнения и прогнозирования прогрессирования пневмофиброза.

5. Валидация разработанной математической модели прогрессирования пневмофиброза (20 пациентов), включающая результаты морфологического исследования и ИГХИ.

Анализ клинических данных проводили на основании сведений, полученных из карт патогистологического исследования и карт стационарного пациента. При гистологическом исследовании в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали параметры: сохранность альвеолярной архитектуры и тип распределения фибротических изменений в соответствии с модифицированной шкалой Хубнера [Hübner, 2008], выраженность воспалительного инфильтрата с использованием шкалы Стэчера [Stacher, 2012], наличие фибробластических очагов (ФО). Для морфометрического исследования площади фиброза легкого микропрепараты были окрашены трихромом по Массону.

ИГХИ проводили для количественной оценки экспрессии TNF- α , CTGF, TGF- β 1. После подготовки образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут с первичными кроличьими поликлональными антителами к TNF- α (ab6671, Abcam, Великобритания, 1 : 125), CTGF (ab5097, Abcam, Великобритания, 1 : 250), TGF- β 1 (S2800, Dako, США, 1 : 250). В качестве хромогена применяли диаминобензидин (ДАБ) (Zeta Corporation, Аркадия, США), в качестве контрокрашивания – гематоксилин Майера.

Для морфометрического анализа площади фибротических изменений и количественной характеристики экспрессии TNF- α , CTGF, TGF- β 1 гистологические препараты оцифровывали автоматизированной системой для сканирования препаратов MoticEasyScanPro 6 (Китай), с разрешением до 400 крат. Микрофотографии 10 репрезентативных полей зрения срезов сканированных гистологических препаратов обрабатывали с использованием программы Aperio Image Scope (Германия).

В процессе программного анализа экспрессии TNF- α , CTGF, TGF- β 1 в ткани легкого – интенсивность коричневой окраски (для продуктов реакции ДАБ) и площади пневмофиброза – интенсивность окрашенных участков в синий цвет (при окраске по Массону) измерялась программой Aperio Image Score автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности позитивных пикселей и негативную реакцию. Рассчитывали позитивность (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей) для каждого показателя (объектив 20).

Статистический анализ проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США). Так как распределение значений в выборках отличалось от нормального (тест Шапиро–Уилка), оценку статистической значимости различий между тремя и более группами данных проводили с использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса. Для оценки достоверности различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна–Уитни. Уровень его статистической значимости корректировали в соответствии с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения [А. Н. Наркевич и др., 2020]. О направлении и силе связи между уровнем показателей и характеристиками фиброза судили на основании расчета коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Для выделения морфологических паттернов пневмофиброза использовали двухэтапный кластерный анализ. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 или точный двусторонний критерий Фишера с помощью пост-хок теста. При оценке тесноты связи между паттерном и прогрессированием фиброза, а именно величины эффекта применяли критерий Крамера (V). Характер ассоциаций паттернов с прогрессированием пневмофиброза оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

Оценку диагностической информативности клинических и морфологических характеристик проводили с помощью ROC-анализа. Построение многофакторных моделей осуществляли с применением логистической регрессии. При выборе величины порогового значения учитывали оптимальное сочетание чувствительности и специфичности теста. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Уровень статистической значимости при всех видах статистического анализа принимали равным 5%.

Результаты морфологического исследования пневмофиброза при ИЛБ

При пересмотре гистологических препаратов легких пациентов с ИЛБ с пневмофиброзом случаи были разделены на отдельные нозологии идиопатических интерстициальных пневмоний (ИП) в соответствии

с классификацией Американского торакального сообщества и Европейского респираторного сообщества: обычная ИП – у 20/80 (25%) пациентов; неспецифическая ИП – у 21/80 (26,25%); криптогенная организуемая пневмония – у 6/80 (7,5%); десквамативная ИП – у 6/80 (7,5%), неклассифицируемая ИП – у 27/80 (33,75%). Сравнительный анализ реклассификации случаев ИЛБ в группах с ПФ-ИЛБ и не-ПФ ИЛБ не выявил достоверных различий в группах идиопатических ИП.

В результате морфометрического анализа площади пневмофиброза случаи были разделены на 4 подгруппы изменений (рисунок 1 А–Г): минимально выраженные фибротические изменения – 20/80 (25%), слабо выраженные – 23/80 (28,75%), умеренно выраженные – 25/80 (31,25%), выраженные фибротические изменения – 12/80 (15%). Анализ частоты встречаемости пневмофиброза различной площади не выявил различий в группах с ПФ-ИЛБ и не-ПФ ИЛБ.

Также было выделено 3 типа распределения фибротических изменений в биоптатах легкого (рисунок 1 Д–Ж): очаговый фиброз – 17/80 (21,25%), из них 2 с ПФ-ИЛБ; фиброз с гетерогенной альвеолярной архитектурой – 32/80 (40%), из них 22 с ПФ-ИЛБ; диффузный фиброз – 31/80 (38,75%), из них 18 с ПФ-ИЛБ. Анализ частоты встречаемости типов распределения фибротических изменений легочного интерстиция выявил различия в группах с ПФ-ИЛБ и не-ПФ ИЛБ ($p < 0,05$).

ФО (рисунок 1 И) выявлены в 26/80 (32,5%) случаях.

Морфологическая характеристика фиброзирующих паттернов ИЛБ

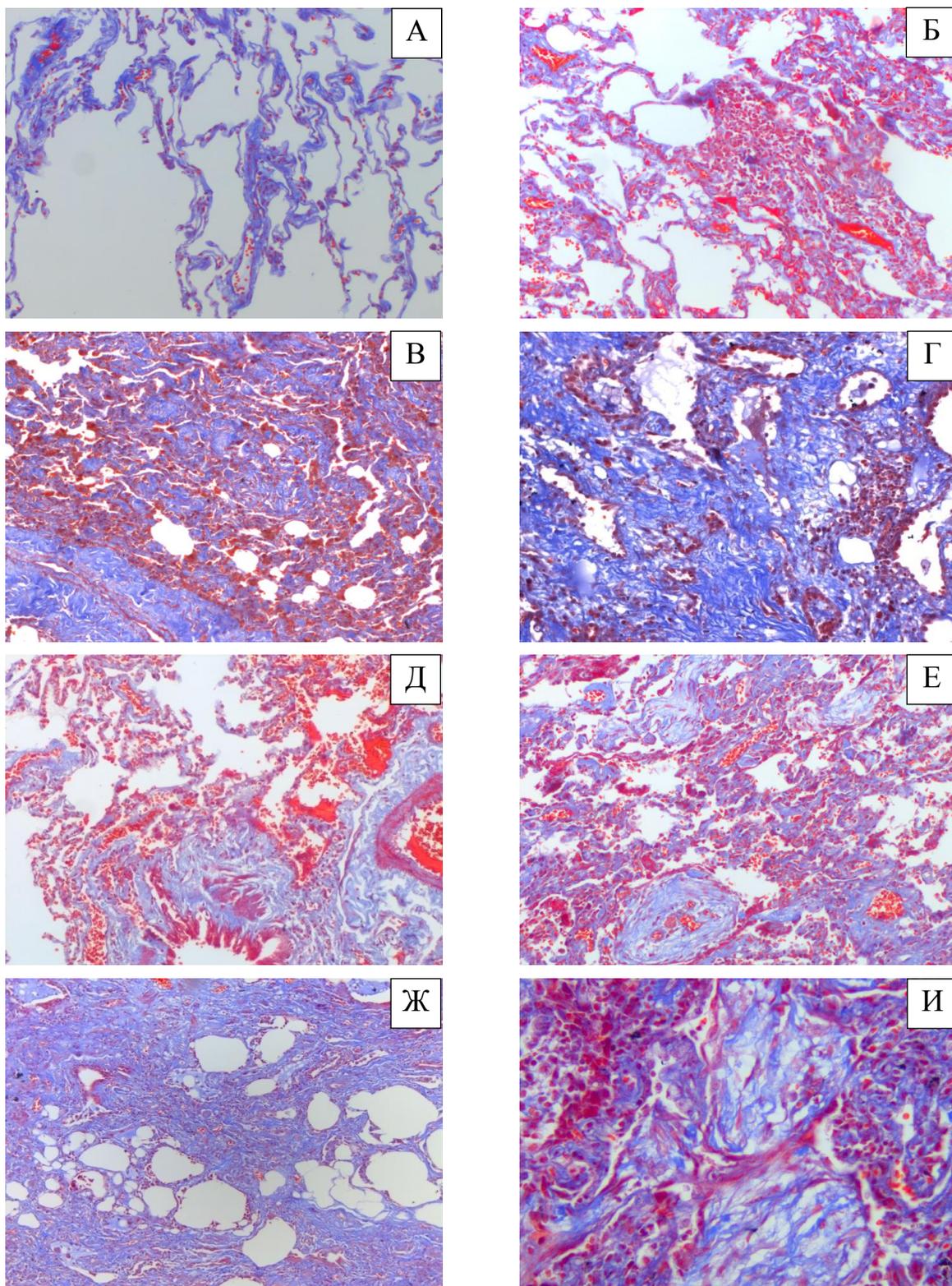
В результате морфологического исследования биоптатов легких были выделены показатели для возможной группировки в виде паттерна пневмофиброза: площадь пневмофиброза, степень выраженности воспаления, наличие ФО. Используя двухэтапный метод кластерного анализа для определения оптимального числа групп, были выделены четыре кластера (паттерна). Для каждого паттерна было проанализировано гистологическое строение типичного представителя и присвоено название:

– случаи ИЛБ с гетерогенной картиной альвеолярной архитектуры (участками фиброза легкого, прилегающими к интактной ткани) и наличием ФО – 23/80 (28,75%) (1);

– случаи ИЛБ с воспалительными изменениями, преобладающими над фибротическими, и отсутствием ФО – 28/80 (35,0%) (2);

– случаи ИЛБ с выраженным фиброзом легкого, отсутствием ФО и слабо выраженным воспалительным компонентом – 20/80 (25,0%) (3);

– случаи ИЛБ с минимально выраженными фибротическими изменениями – 9/80 (11,25%) (4).



А – минимальные изменения, $\times 100$; Б – слабо выраженные изменения, $\times 100$; В – умеренно выраженные изменения, $\times 100$, Г – выраженные изменения, $\times 200$, Д – очаговый фиброз, $\times 200$, Е – гетерогенная альвеолярная архитектура, $\times 200$; Ж – диффузный фиброз, $\times 100$, И – фибробластические очаги, $\times 400$

Рисунок 1 – Микроскопическая картина фибротических изменений по выраженности и типу распределения, окраска трихромом по Массону

Были построены радарные диаграммы с определенной площадью заполнения для каждого выделенного морфологического фактора (рисунок 2).

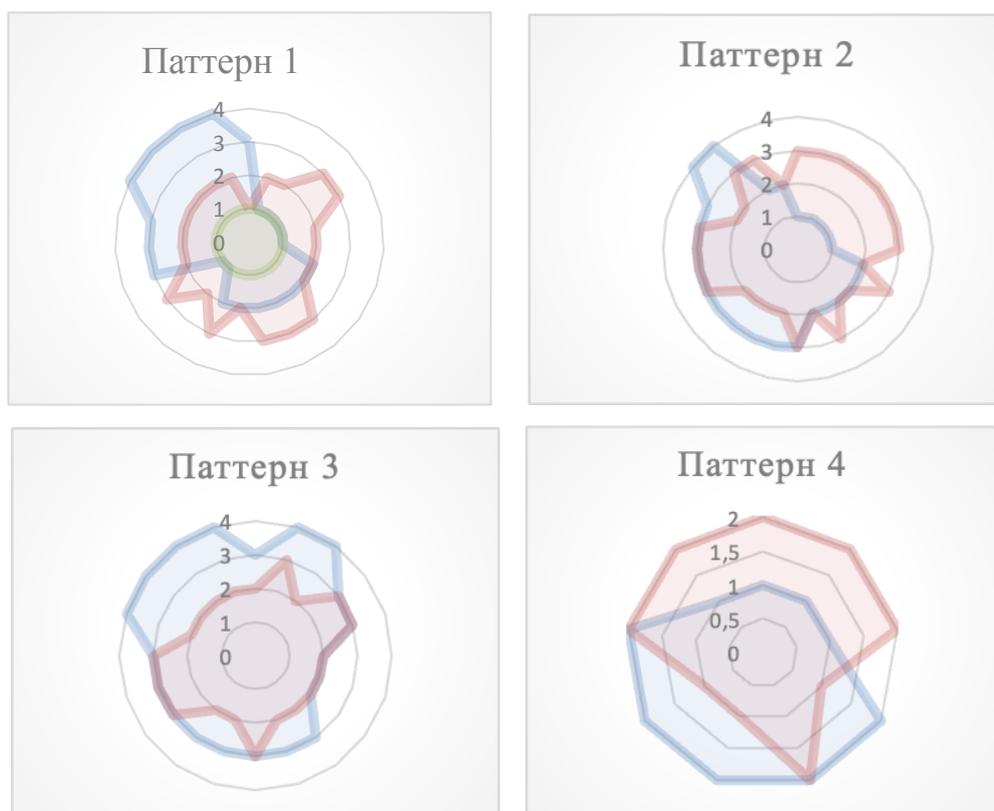


Рисунок 2 – Радарные диаграммы для выделения паттернов фиброза легких на основании влияющих факторов: воспаление – розовый цвет (1 – слабо, 2 – умеренно, 3 – выраженное), площадь пневмофиброза – синий цвет (1 – минимально, 2 – слабо, 3 – умеренно, 4 – выраженные изменения), наличие фибробластических очагов – зеленый цвет (0 – отсутствие, 1 – наличие)

Прогрессирование фиброза наблюдалось у 22/23 (95,65%) пациентов с паттерном 1, 6/28 (21,43%) – с паттерном 2, 14/20 (70%) – с паттерном 3, установлены различия между исследуемыми группами пациентов с ПФ-ИЛБ и не-ПФ ИЛБ в зависимости от паттерна пневмофиброза (1–4 паттерн) ($p < 0,0001$). У пациентов с ИЛБ отмечалась сильная связь между паттерном пневмофиброза и фактором прогрессирования ($V=0,711$, $p < 0,0001$).

Характеристика экспрессии фактора некроза опухоли α , фактора роста соединительной ткани, трансформирующего фактора роста $\beta 1$

Позитивная экспрессия TNF- α выявлена при окрашивании ДАБ в клетках альвеолярного и бронхиального эпителия, альвеолярных макрофагах, интерстициальных макрофагах и клетках фибробластического ряда во всех группах паттернов фиброза легких у пациентов с ИЛБ. Выявлена разница в значениях позитивности экспрессии TNF- α : паттерн 1 (Me=0,23; q1-q3=0,19-0,30), паттерн 2 (Me=0,32; q1-q3=0,23-0,39), паттерн 3 (Me=0,14; q1-q3=0,09-0,19), паттерн 4 (Me=0,07; q1-q3=0,03-0,10), $p < 0,05$ (рисунок 3 А).

Позитивное окрашивание ДАБ к СТGF выявлено в клетках фибробластического ряда и макрофагах легочного интерстиция во всех группах паттернов фиброза легких у пациентов с ИЛБ. Позитивность экспрессии СТGF при этом различалась: паттерн 1 (Me=0,62; q1-q3=0,57-0,70), паттерн 2 (Me=0,41; q1-q3=0,27-0,58), паттерн 3 (Me=0,51; q1-q3=0,47-0,62), паттерн 4 (Me=0,31; q1-q3=0,19-0,36), $p < 0,05$ (рисунок 3 Б).

Позитивное окрашивание ДАБ к TGF- β 1 выявлено в интерстициальных и альвеолярных макрофагах, клетках фибробластического ряда, в клетках альвеолярного и бронхиального эпителия во всех группах паттернов фиброза легких у пациентов с ИЛБ. Установлена разница в позитивности экспрессии TGF- β 1: паттерн 1 (Me=0,51; q1-q3= 0,42-0,57), паттерн 2 (Me=0,25; q1-q3=0,21-0,38), паттерн 3 (Me=0,59; q1-q3=0,43-0,70), паттерн 4 (Me=0,24; q1-q3=0,14-0,42), $p < 0,05$ (рисунок 3 В).

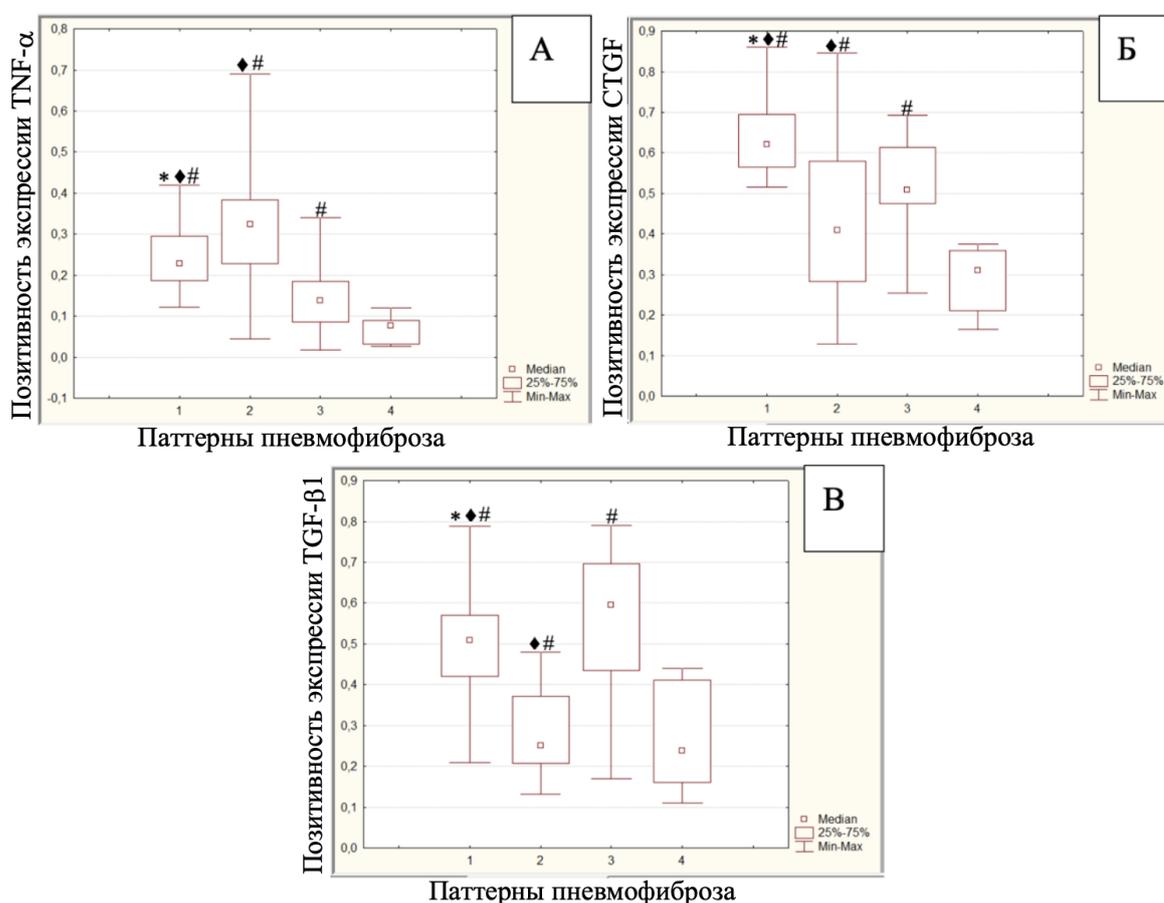


Рисунок 3 – Позитивность экспрессии TNF- α (А), СТGF (Б), TGF- β 1 (В) в биоптатах легких в группах с различными паттернами фиброза при ИЛБ (* $p < 0,01$ по сравнению с паттерном 2; ♦ $p < 0,01$ по сравнению с паттерном 3; # $p < 0,01$ по сравнению с паттерном 4)

Анализ результатов ИГХИ свидетельствует о различном характере экспрессии СТGF и TGF- β 1 в группах пациентов с ПФ-ИЛБ и не-ПФ-ИЛБ, $p < 0,001$ (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика позитивности экспрессии TNF- α , CTGF и TGF- β 1 в группах пациентов с ПФ-ИЛБ и не-ПФ-ИЛБ

Характеристики экспрессии белков	Случаи ПФ-ИЛБ	Случаи не-ПФ ИЛБ	p
Позитивность TNF- α	0,21 (0,14–0,28)	0,24 (0,11–0,34)	0,421
Позитивность CTGF	0,56 (0,50–0,65)	0,42 (0,29–0,58)	< 0,001
Позитивность TGF- β 1	0,51 (0,42–0,64)	0,30 (0,18–0,42)	< 0,001

Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких при ИЛБ

Оценка тесноты корреляционной связи между морфологическими изменениями и прогрессией фиброза показала: умеренную обратную связь для паттерна 1 ($r_s = -0,549$, $p = 0,001$) (показатель наличия определенного паттерна фиброза принимали за значение «1», других паттернов – «2»), умеренную прямую связь для позитивности экспрессии CTGF ($r_s = 0,527$, $p = 0,001$), слабую прямую связь для позитивности экспрессии TGF- β 1 ($r_s = 0,309$, $p < 0,001$), слабую прямую связь для паттерна 2 ($r_s = 0,457$, $p = 0,001$) и паттерна 4 ($r_s = 0,374$, $p = 0,001$).

Показатели морфологических характеристик были включены в ROC-анализ. Эффективность каждого отдельного параметра, рассчитанная на основе их чувствительности и специфичности, находилась в пределах от 59,2% до 78,6%, площадь под ROC-кривой – в пределах от 0,618 до 0,827 ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики ROC-кривых для морфологических предикторов при оценке риска прогрессирования фиброза у пациентов с ИЛБ

Показатель	ПЗ	Чувств. (95% ДИ)	Специф. (95% ДИ)	Эфф.	AUC (95% ДИ)	p (vs AUC=0,5)	ИЮ
Наличие фибробластических очагов	>0	52,4 (36,4–68,0)	86,8 (71,9–95,6)	69,6	0,696 (0,583–0,794)	<0,001	0,392
Выраженность воспаления	≤ 2	66,7 (50,5–80,4)	44,7 (28,6–61,7)	55,7	0,522 (0,407–0,635)	0,709	0,114
Площадь пневмофиброза	>1	21,4 (10,3–36,8)	92,1 (78,6–98,3)	56,8	0,604 (0,488–0,711)	0,089	0,135
Распределение пневмофиброза	>1	95,2 (83,8–99,4)	39,5 (24,0–56,6)	67,4	0,640 (0,566–0,920)	0,020	0,347
Паттерн 1	≤ 1	52,4 (36,4–68,0)	97,4 (86,2–99,9)	74,9	0,749 (0,639–0,839)	<0,001	0,498
Паттерн 2	≤ 1	85,7 (71,5–94,6)	57,9 (40,8–73,7)	71,8	0,718 (0,606–0,813)	<0,001	0,436
Паттерн 3	≤ 1	33,3 (19,6–49,5)	84,2 (68,7–94,0)	63,7	0,588 (0,472–0,697)	0,065	0,175
Паттерн 4	≤ 1	94,6 (89,9–99,8)	23,7 (11,4–40,2)	59,2	0,618 (0,503–0,725)	0,001	0,237
Позитивность TNF- α	$\leq 0,295$	81,0 (65,9–91,4)	42,1 (26,3–52,4)	61,6	0,552 (0,437–0,664)	0,440	0,231

Продолжение таблицы 2

Позитивность CTGF	>0,484	83,3 (68,6–93,0)	65,8 (48,6–80,4)	74,6	0,733 (0,623–0,826)	<0,001	0,491
Позитивность TGF-β1	>0,412	81,0 (65,9–91,4)	76,3 (59,8–88,6)	78,6	0,827 (0,727–0,903)	<0,001	0,573

Примечание – ИЮ – индекс Юдена; ПЗ – пороговое значение; Чувств. – чувствительность; Специф. – специфичность; Эфф. – эффективность; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под ROC-кривой; p (vs AUC = 0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая площадь под ROC-кривой статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

При построении моделей логистической регрессии с одним предиктором проанализированы паттерны фиброза легкого, для проверки ассоциации с прогрессированием пневмофиброза: паттерн 1 (ОШ 0,025; 95% ДИ 0,003–0,196, p=0,002), паттерн 2 (ОШ 8,25; 95% ДИ 2,808–24,24, p=0,001), паттерн 3 (ОШ 0,375; 95% ДИ 0,127–1,107, p=0,0758), паттерн 4 был представлен только случаями не-ПФ ИЛБ.

Выполнен многофакторный анализ с последовательным исключением переменных с низкой значимостью, в результате которого получена модель, включающая показатель «наличие паттерна пневмофиброза» и позитивность экспрессии TGF-β1 (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели многофакторного анализа для морфологических и иммуногистохимических предикторов при оценке риска прогрессирования фиброза у пациентов с ИЛБ

Показатель	Многофакторный анализ				
	предварительная модель		редуцированная модель		
	b	p	b	ОШ (95% ДИ)	p
Паттерн	-3,489	<0,001	-3,396	0,025 (0,003–0,196)	0,002
П-ть TNF-α	-1,806	0,527	–	–	–
П-ть CTGF	-0,362	0,049	–	–	–
П-ть TGF-β1	7,623	0,038	7,263	177,154 (2,426; 12936,4)	0,001

Примечание – П-ть – позитивность экспрессии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; b – коэффициент регрессии.

Математическая модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование фиброза, представлена регрессионным уравнением (формула 1):

$$P \left\{ Y = \frac{1}{\overline{X}_i} \right\} = \frac{1}{1 + e^{-z_i}} = \frac{1}{1 + 2,718^{-(3,2297 - 3,396x_1 + 7,263x_2)}} \quad (1)$$

где P – вероятность прогрессирования или не прогрессирования фиброза легких у пациентов с ИЛБ;

Y – обратное значение вектору X_i анализируемых признаков;

X_i – вектор анализируемых признаков;

X_1 – наличие паттерна пневмофиброза, где $X_1=1$ при наличии паттерна 1 (паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры и наличием ФО), а $X_1=2$ при наличии паттерна 2, 3 или 4;

X_2 – значение позитивности TGF- $\beta 1$;

3,2297 – константа регрессионного уравнения;

-3,396, 7,263 – коэффициенты регрессии (таблица 3).

Полученное уравнение позволяет прогнозировать прогрессирование пневмофиброза у пациентов с ИЛБ с чувствительностью 81,0%, специфичностью 92,1% и эффективностью 86,5%. Площадь под ROC-кривой для модели P составила 0,892 (рисунок 4). Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составило 0,63 (при $P > 0,63$ существует высокая вероятность прогрессирования фиброза легких).

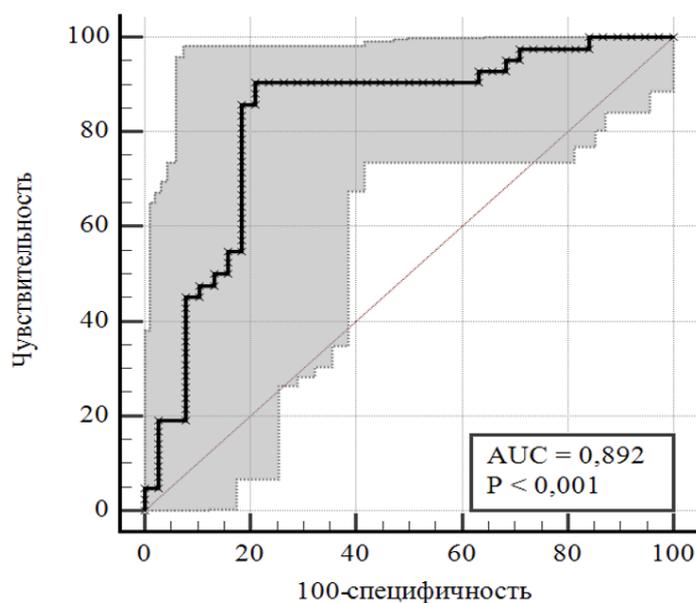


Рисунок 4 – График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии P

Проведена валидация математической модели на группе пациентов с ИЛБ (n=20). У 9 пациентов значения показателя, предсказывающего прогрессирование фиброза легких (P), были выше пограничного значения ($>0,63$). У 11 пациентов значения показателя P были $\leq 0,63$. Сопоставление результатов позволило установить, что 7 пациентов из 8 (87,5%) правильно отнесены к группе с прогрессированием фиброза легких, 10 из 12 (83,3%) пациентов правильно отнесены к группе с благоприятным течением ИЛБ. Чувствительность метода в группе валидации составила 87,5%, специфичность – 83,3%, эффективность – 85,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Среди нозологических форм ИЛБ определены виды идиопатических ИП, протекающие благоприятно или с прогрессирующим пневмофиброзом: обычные ИП – 20/80 (25,0%), неспецифические ИП – 21/80 (26,25%), криптогенная организующая пневмония – 6/80 (7,5%), десквамативная ИП – 6/80 (7,5%) и неклассифицируемые ИП – 27/80 (33,75%), [1–А, 2–А, 8–А, 9–А, 10–А]. Установлено, что нозологические формы ИЛБ характеризуются различным объемом пневмофиброза: минимально выраженные фибротические изменения в легких – 20/80 (25,0%), слабо выраженный фиброз легких – 23/80 (28,75%); умеренно выраженный фиброз легких – 25/80 (31,25%); выраженный фиброз легких – 12/80 (15,0%) [5–А, 13–А], типом распределения соединительной ткани: очаговый фиброз – 17/80 (21,25%), фиброз с гетерогенной альвеолярной архитектурой – 32/80 (40,0%), диффузный фиброз – 31/80 (38,75%) и наличием или отсутствием фибробластических очагов. У пациентов с прогрессирующим фиброзом легких и пациентов с благоприятным течением ИЛБ имеются отличия по типу распределения пневмофиброза ($p < 0,05$) [7–А, 13–А].

2. Выделены четыре гистологических паттерна фиброза легких у пациентов с ИЛБ с учетом площади пневмофиброза, наличия или отсутствия фибробластических очагов и выраженности воспалительной инфильтрации: паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов (1) – 23/80 (28,75%), паттерн с воспалительными изменениями, преобладающими над фибротическими, и отсутствием фибробластических очагов (2) – 28/80 (35,0%), паттерн с выраженным фиброзом легкого, отсутствием фибробластических очагов и слабо выраженным воспалительным компонентом (3) – 20/80 (25,0%), паттерн с минимальными фибротическими изменениями (4) – 9/80 (11,25%) [5–А].

3. Определена позитивность экспрессии белков TNF- α , CTGF и TGF- β 1 в биоптатах легких пациентов с ИЛБ. Установлена достоверная разница по позитивности экспрессии в выделенных паттернах пневмофиброза: TNF- α – паттерн 1 (Me=0,23; q1-q3=0,19-0,30), паттерн 2 (Me=0,32; q1-q3=0,23-0,39), паттерн 3 (Me=0,14; q1-q3=0,09-0,19), паттерн 4 (Me=0,07; q1-q3=0,03-0,10), $p < 0,05$ [4–А, 7–А, 11–А, 12–А]; CTGF – паттерн 1 (Me=0,62; q1-q3=0,57-0,70), паттерн 2 (Me=0,41; q1-q3=0,27-0,58), паттерн 3 (Me=0,51; q1-q3=0,47-0,62), паттерн 4 (Me=0,31; q1-q3=0,19-0,36), $p < 0,05$ [4–А, 7–А]; TGF- β 1 – паттерн 1 (Me=0,51; q1-q3=0,42-0,57), паттерн 2 (Me=0,25; q1-q3=0,21-0,38), паттерн 3 (Me=0,59; q1-q3=0,43-0,70), паттерн 4 (Me=0,24; q1-q3=0,14-0,42), $p < 0,05$ [3–А, 7–А].

Показатели позитивности экспрессии CTGF и TGF- β 1 в биоптатах легких пациентов с прогрессирующим пневмофиброзом (Me=0,56; q1-q3=0,50-0,65 и Me=0,51; q1-q3=0,42-0,64, соответственно) были значимо выше, чем у пациентов без его прогрессирования (Me=0,42; q1-q3=0,29-0,58 и Me=0,30; q1-q3=0,18-0,42, соответственно), $p < 0,001$ [6–А, 7–А, 13–А].

4. Морфологические характеристики биоптата легкого пациента с ИЛБ – паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов и позитивность экспрессии белков CTGF, TGF- β 1 – позволяют предположить прогрессирование пневмофиброза с диагностической эффективностью, рассчитанной на основе чувствительности и специфичности, которая находилась в пределах от 74,6% до 78,6%, $p < 0,001$ [5–А, 7–А, 13–А]. Многофакторная модель, включающая комбинацию паттерна пневмофиброза и позитивности экспрессии TGF- β 1, позволяет прогнозировать прогрессирование фиброза легкого у пациентов с ИЛБ с чувствительностью 81,0%, специфичностью 92,1%, диагностической эффективностью 86,5%, площадью под ROC-кривой 0,892 [7–А, 13–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В биоптатах легких пациентов с ИЛБ необходимо определение морфологических характеристик фибротических изменений с выделением соответствующего паттерна. Паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов указывает на высокую вероятность прогрессирования пневмофиброза.

2. Рекомендуется учитывать изменение экспрессии CTGF и TGF- β 1 в ткани легкого у пациентов, которым была проведена биопсия. Неблагоприятным прогностическим фактором является увеличение экспрессии CTGF и TGF- β 1 в ткани легкого.

3. Пульмонологическим отделениям и отделениям общей патологии патологоанатомических бюро рекомендуется применять разработанные и утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению: «Метод оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями» [14–А] и «Метод прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями» [15–А] для индивидуального подхода к трактовке патологических изменений с выделением паттерна повреждения легочной ткани и оценки фибротического потенциала.

4. Результаты, полученные при применении инструкций на методы, следует учитывать в определении тактики ведения пациентов с ИЛБ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Клиническая и морфологическая характеристики различных паттернов фиброза легких при идиопатических интерстициальных пневмониях / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, М. И. Дюсьмикеева, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2022. – Вып. 12, Т. 1. – С. 66–72.

2–А. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с интерстициальными легочными болезнями с развитием фиброза (результаты клинической апробации) / Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш, **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, М. И. Дюсьмикеева, Г. К. Новская, О. В. Тарасов // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 143–157.

3–А. Лукашевич, А. А. Роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в фиброгенезе легких при различных морфологических паттернах интерстициальных легочных болезней / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, А. Г. Кадушкин // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 54–60.

4–А. Фактор некроза опухоли α и фактор роста соединительной ткани: роль в патогенезе прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш, О. В. Курило // Медицинские новости. – 2024. – № 5. – С. 75–78.

5–А. **Лукашевич**, А. А. Идентификация морфологического паттерна прогрессирования фиброза легких при интерстициальных легочных болезнях / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, А. Г. Кадушкин // Военная медицина. – 2024. – № 4. – С. 26–30.

6–А. CD206 and dust particles are prognostic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease associated with air pollutant exposure / A. Kadushkin, O. Yudina, **N. Lukashevich**, E. Davidovskaya, V. Filanyuk, V. Dziadzichkina, X. Cai // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – DOI: 10.1038/s41598-025-93221-z.

7–А. Юдина, О. А. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными легочными болезнями / О. А. Юдина, **А. А. Лукашевич**, А. Г. Кадушкин // Медицинские новости. – 2025. – № 4. – С. 79–84.

Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций

8–А. Морфологическая характеристика фиброза у пациентов с интерстициальными легочными болезнями / **А. А. Лукашевич**, Р. В. Кашанский, Л. С. Богуш, Е. И. Давидовская, М. И. Дюсьмикеева, О. А. Юдина // Современная патологическая анатомия: научно-практический опыт, пути совершенствования и инновационные технологии морфологической диагностики, роль в клинической практике, актуальные проблемы и перспективы развития : сб. материалов IV съезда патологоанатомов Респ. Беларусь с междунар. участием, Минск, 24–25 марта 2022 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. науч. о-во патологоанатомов ; редкол.: Е. А. Анфиногенова [и др.]. – Минск, 2022. – С. 185–188. – 1 CD-ROM.

9–А. Роль морфологического исследования в диагностике интерстициальных легочных болезней / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, М. И. Дюсьмикеева, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш / Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время : материалы Всерос. конф., посвящ. 80-летию Центр. патологоанатом. лаб. МО РФ, Санкт-Петербург, 22 апр. 2022 г. / Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова ; под ред. В. С. Чирского. – СПб., 2022. – С. 48–51.

10–А. Мультидисциплинарный подход в диагностике интерстициальных легочных болезней / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, Л. С. Богуш, Е. И. Давидовская, М. И. Дюсьмикеева // Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины : материалы междунар. науч.-практ. конф., Самарканд, 22 апр. 2022 г. / Ассоц. терапевтов Узбекистана, М-во здравоохранения Респ. Узбекистан, Самарканд. гос. мед. ун-т ; под ред. Ж. А. Ризаева. – Т. 1. – [Опубл. в журн.] Journal of Cardiorespiratory Research. – 2022. – Spec. iss. 1.1. – С. 251–255.

11–А. Роль TNF- α в индукции фиброза при интерстициальных легочных болезнях / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, М. И. Дюсьмикеева, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш // Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 7 окт. 2022 г. – [Опубл. в журн.] Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 79–80.

12–А. Иммуногистохимическая характеристика различных паттернов фиброза у пациентов с интерстициальными легочными болезнями / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш, М. И. Дюсьмикеева // Актуальные вопросы патологоанатомической практики : материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Челябинск,

7–8 апр. 2023 г. / Представительство М-во здравоохранения России в Урал. федер. округе [и др.]. – Челябинск, 2023. – С. 66–69.

13–А. Лукашевич, А. А. Морфологические биомаркеры прогрессирования фиброза легких при интерстициальных легочных болезнях / **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина // Актуальные проблемы патологической анатомии : материалы междунар. науч.-практ. конф., 15 мая 2025 г. / М-во здравоохранения Республики Узбекистан [и др.]. – Ташкент, 2025. – С. 20–23.

Инструкции по применению

14–А. Метод оценки вероятности прогрессирования фиброза легкого у пациентов с интерстициальными легочными болезнями : инструкция по применению № 033-0523: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.09.2023 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Е. И. Давидовская, Л. С. Богуш, **А. А. Лукашевич**, О. А. Юдина, М. И. Дюсьмикеева. – Минск, 2023. – 5 с.

15–А. Метод прогнозирования прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями: инструкция по применению № 077-0924: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.12.2024 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», РКМЦ Управления делами Президента Республики Беларусь, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, А. Г. Кадушкин, О. А. Юдина, **А. А. Лукашевич**, Е. И. Давидовская. – Минск, 2024. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Лукашэвіч Настасся Аляксандраўна Марфалагічная характарыстыка фібразуючых патэрнаў інтэрстыцыяльных лёгачных хвароб

Ключавыя словы: інтэрстыцыяльныя лёгачныя хваробы (ІЛХ), фіброз лёгкага, прагрэсаванне, марфалагічныя патэрны, імунагістахімічнае даследаванне (ІГХД), фактар некрозу пухліны α (TNF- α), фактар росту злучальнай тканкі (CTGF), трансфармуючы фактар росту β 1 (TGF- β 1)

Мэта працы: вызначыць марфалагічныя характарыстыкі фібразуючых патэрнаў інтэрстыцыяльных лёгачных хвароб для прагназавання прагрэсавання пнеўмафіброзу.

Аб'ект і метады даследавання: біаптаты лёгкага, узятыя пры відэатараскапічнай біяпсіі ў пацыентаў з ІЛХ, медыцынскія карты стацыянарнага пацыента (форма № 003/у-07). У выніку марфалагічнага даследавання вылучаны патэрны фіброзу лёгкага пры ІЛХ. Праведзена ІГХД гісталагічных прэпаратаў с антыцеламі да TNF- α , CTGF, TGF- β 1 з наступнай марфаметрычнай ацэнкай. Прааналізавана сувязь паміж асноўнымі клініка-марфалагічнымі характарыстыкамі фіброзу лёгкіх пры ІЛХ, экспрэсіяй TNF- α , CTGF, TGF- β 1 і фактарам прагрэсавання пнеўмафіброзу.

Вынікі: упершыню вызначана структура асноўных формаў ІЛХ, якія праходзяць з пнеўмафіброзам. На падставе якасных і колькасных характарыстык вылучаны марфалагічныя патэрны фіброзу лёгкіх пры асноўных формах ІЛХ. Неспрыяльны прагноз прагрэсавання пнеўмафіброзу асацыяваны з наяўнасцю ў пацыентаў патэрна гетэрагеннай альвеалярнай карты з наяўнасцю фібрабластычных ачагоў. Устаноўлены значэнні экспрэсіі TNF- α , CTGF, TGF- β 1 у біаптатах лёгкіх пацыентаў з ІЛХ: больш высокі ўзровень пазітыўнасці экспрэсіі CTGF, TGF- β 1 асацыюецца з прагрэсаваннем пнеўмафіброзу. З выкарыстаннем метаду лагістычнай рэгрэсіі створана матэматычная мадэль, якая дазваляе прагназаваць прагрэсаванне пнеўмафіброзу ў пацыентаў з ІЛХ з эфектыўнасцю 86,5%.

Галіна выкарыстання: паталагічная анатомія, пульманалогія.

РЕЗЮМЕ

Лукашевич Анастасия Александровна Морфологическая характеристика фиброзирующих паттернов интерстициальных легочных болезней

Ключевые слова: интерстициальные легочные болезни (ИЛБ), фиброз легкого, прогрессирование, морфологические паттерны, иммуногистохимическое исследование (ИГХИ), фактор некроза опухоли α (TNF- α), фактор роста соединительной ткани (CTGF), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1)

Цель работы: установить морфологические характеристики фиброзирующих паттернов интерстициальных легочных болезней для прогнозирования прогрессирования пневмофиброза.

Объект и методы исследования: биоптаты легкого, взятые при видеотораскопической биопсии у пациентов с ИЛБ, медицинские карты стационарного пациента (форма № 003/у-07). В результате морфологического исследования выделены паттерны фиброза легкого при ИЛБ. Проведено ИГХИ гистологических препаратов с антителами к TNF- α , CTGF, TGF- β 1 с последующей морфометрической оценкой. Проанализирована связь между основными клинико-морфологическими характеристиками фиброза легких при ИЛБ, экспрессией TNF- α , CTGF, TGF- β 1 и фактором прогрессирования пневмофиброза.

Результаты: впервые определена структура основных форм ИЛБ, протекающих с пневмофиброзом. На основании качественных и количественных характеристик выделены морфологические паттерны фиброза легких при основных формах ИЛБ. Неблагоприятный прогноз прогрессирования пневмофиброза ассоциирован с наличием у пациентов паттерна гетерогенной альвеолярной карты с наличием фибробластических очагов. Установлены значения экспрессии TNF- α , CTGF, TGF- β 1 в биоптатах легких пациентов с ИЛБ: более высокий уровень позитивности экспрессии CTGF, TGF- β 1 ассоциируется с прогрессированием пневмофиброза. С использованием метода логистической регрессии создана математическая модель, которая позволяет прогнозировать прогрессирование пневмофиброза у пациентов с ИЛБ с эффективностью 86,5%.

Область применения: патологическая анатомия, пульмонология.

SUMMARY

Lukashevich Nastassia Aliaksandrauna **Morphological characteristics of fibrotic patterns** **of interstitial lung diseases**

Key words: interstitial lung diseases (ILD), pulmonary fibrosis, progression, morphological patterns, immunohistochemistry (IHC), tumor necrosis factor α (TNF- α), connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)

Aim: to determine the morphological characteristics of fibrosing patterns of ILD for predicting the progression of pulmonary fibrosis.

Object and methods: lung biopsy specimens taken during video-assisted thoracoscopic biopsy in patients with ILD, medical patients' records (form № 003/y-07). As a result of the morphological study patterns of pulmonary fibrosis in ILD were identified. IHC of histological preparations was performed with antibodies to TNF- α , CTGF, TGF- β 1 with subsequent morphometric assessment. The relationship between the main clinical and morphological characteristics of pulmonary fibrosis in ILD, the expression of TNF- α , CTGF, TGF- β 1, and the progression factor of pulmonary fibrosis was analyzed.

Results: for the first time, the structure of the main forms of ILD accompanied by pulmonary fibrosis has been identified. Based on qualitative and quantitative characteristics, morphological patterns of pulmonary fibrosis in major ILD forms were distinguished. An unfavorable prognosis for pulmonary fibrosis progression is associated with the presence of a heterogeneous alveolar map pattern with fibroblastic foci in patients. Levels of TNF- α , CTGF, TGF- β 1 expression were determined in lung biopsy specimens from ILD patients: a higher level of CTGF, TGF- β 1 expression positivity is associated with pulmonary fibrosis progression. Using logistic regression, a mathematical model was developed that predicts pulmonary fibrosis progression in ILD patients with an accuracy of 86.5%.

Field of application: pathology, pulmonology.

Подписано в печать 22.10.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,33. Тираж 60 экз. Заказ 735.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.