

ГБУЗ МО МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО

*На правах рукописи*

ТЕРПИГОРЕВ

Станислав Анатольевич

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА САРКОИДОЗА  
ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ**

14.01.04 - Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**ПАЛЕЕВ Филипп Николаевич**

Москва - 2014

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ, ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1. Значение рентгенологического метода в диагностике, дифференциальной диагностике и оценке течения внутригрудного саркоидоза.....	18
1.2. Диагностика внутригрудной лимфаденопатии.....	19
1.3. Рентгенологическая оценка изменений легочной паренхимы при саркоидозе.....	23
1.4. Проблемы морфологической диагностики саркоидоза.....	35
1.5. Легочная гипертензия при саркоидозе.....	40
1.6. Оценка течения и прогноз саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов.....	43
1.7. Оценка активности текущего воспаления при саркоидозе.....	45
1.8. Роль клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе саркоидоза.....	51
1.9. Морфологическая оценка легочного фиброза при саркоидозе.....	56
Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1. Методы иммунологического исследования сыворотки крови.....	59
2.2. Оценка состояния моноцитов периферической крови методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии.....	60
2.3. Функциональные и рентгенологические методы исследования.....	62

2.4.	Оценка степени «пневматизации» легочной паренхимы.....	63
2.5.	Оценка согласованности экспертных мнений при интерпретации компьютернотомографической картины больных саркоидозом легких.....	64
2.6.	Методы инвазивного исследования .....	66
2.7.	Методы морфологического исследования .....	69
2.8.	Иммуногистохимическое исследование биоптатов легочной ткани .	71
2.9.	Статистический анализ полученных данных.....	74
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....		76
Глава 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ КОМПЬЮТЕРНОТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....		84
4.1 .	Оценка различий экспертных мнений при интерпретации компьютернотомографической картины больных с саркоидозом легких..	84
4.2.	Обсуждение .....	92
4.3.	Анализ изменений легочной паренхимы на компьютерной томограмме с применением программы обработки изображения при диффузных интерстициальных заболеваниях легких.....	93
Глава 5. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО УРОВНЮ ЛИМФОЦИТОВ ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА И НЕОПТЕРИНА КРОВИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ.....		101

Глава 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ.....	107
6.1. Характеристика групп больных.....	107
6.2. Оценка исходных функциональных параметров.....	109
6.3. Оценка активности текущего воспаления.....	116
6.4. Оценка связи прогрессирования рентгенологической симптоматики с другими показателями активности текущего воспаления и тяжести заболевания .....	120
6.5. Оценка изменений компьютернотомографической картины.....	121
6.5.1. Оценка узелковых затемнений .....	123
6.5.2. Оценка интерстициальных затемнений по типу «матового стекла».....	124
6.5.3. Оценка выраженности консолидаций легочной паренхимы.....	126
6.5.4. Оценка ретикулярных затемнений.....	127
6.5.5. Оценка утолщений перибронховаскулярного интерстиция.....	129
6.5.6. Оценка нарушения архитектоники легочной паренхимы.....	130
6.6. Разделение пациентов на группы .....	131
6.7. Оценка динамики учитываемых параметров .....	133

6.8. Выделение параметров, наиболее значимых для прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов .....	144
6.9. Создание «решающего правила» прогноза саркоидоза.....	152
6.10. Клинический пример составления прогноза течения заболевания с применением «решающего правила» .....	166
Глава 7. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ ПРИ САРКОИДОЗЕ.....	172
7.1. Обсуждение.....	177
Глава 8. ОЦЕНКА СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ.....	182
8.1. Обсуждение.....	187
Глава 9. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	191
9.1. Обсуждение.....	198
Глава 10. ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ БИОПСИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ .....	202
10.1. Оценка результативности трансбронхиальной биопсии.....	202

10.2. Сравнительная оценка переносимости торакотомической и видео- ассистированной торакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов.....	206
10.3. Оценка одышки.....	208
10.4. Оценка динамики функциональных параметров.....	209
10.5. Оценка динамики болевого синдрома.....	210
10.6. Обсуждение .....	213
Глава 11. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	219
ВЫВОДЫ.....	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	249
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	251
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	253

## ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных гранулём в различных органах и тканях. Наиболее часто (более чем в 90% случаев) в процесс вовлекаются легкие и внутригрудные лимфоузлы [60, 62, 200]. Саркоидоз распространен повсеместно (в среднем от 1 до 40 случаев на 100 000 человек) и чаще возникает у людей молодого и среднего возраста (пик заболеваемости приходится на возраст 20-40 лет) [37, 7, 200].

Саркоидоз относится к заболеваниям с непредсказуемым течением; при этом отмечается его склонность к благоприятному прогнозу: около половины всех пациентов выздоравливают в первые 2 года болезни. Вместе с тем, саркоидоз может прогрессировать и приводить к стойкому нарушению функции пораженных органов. Примерно в 10-15% случаев длительно текущий саркоидоз легких осложняется легочным фиброзом, который является причиной смерти от 1 до 5% больных в странах Европы и Северной Америки [4, 60, 153, 163, 200]. В этой связи разработка прогностического алгоритма является актуальной задачей, однако этому препятствует многообразие клинических вариантов заболевания, затрудняющих выделение значимых для прогноза факторов, недостаточная надежность способов оценки активности иммунопатологического процесса и контроля за его течением, а также отсутствие общепринятых критериев тяжести функциональных нарушений при саркоидозе.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТ) широко используется для диагностики саркоидоза и слежения за его течением, однако описательная характеристика выявленных изменений, субъективизм оценки

полученных данных снижают эффективность такого контроля [32, 151, 164]. Проведенные рентген-морфологические сопоставления позволили разделить компьютернотомографические изменения легочной паренхимы на типы (паттерны), которые соответствуют определенной патоморфологической картине поражения легочной ткани и могут быть использованы для объективизации результатов КТ исследования [218]. В этой связи представляется перспективной разработка метода количественного анализа компьютернотомографических паттернов для использования его в прогностическом алгоритме.

Необходимость мониторинга воспалительного процесса при саркоидозе определяет важность выделения критериев его активности. Однако вследствие сложности патогенеза заболевания, наличия множества факторов, влияющих на его течение, выделение универсального надежного маркера активности саркоидоза представляется маловероятным. Более перспективным может оказаться оценка изменений в спектре цитокинов, которые вырабатываются участвующими в патогенезе заболевания клетками. В настоящее время получила распространение концепция о связи течения саркоидоза с активностью Т-лимфоцитов хелперов (Th) 1-го и 2-го типов. Получены данные, свидетельствующие о том, что преобладание цитокинов Th-2 спектра над цитокинами Th-1 спектра оказывает влияние на развитие прогрессирующего легочного фиброза при различных диффузных заболеваниях легочного интерстиция [64, 109, 161]. Таким образом, характеристика изменений Th-1 и Th-2 спектров цитокинов в крови больных саркоидозом позволяет оценивать активность воспалительного процесса и может иметь прогностическое значение.

В настоящее время глюкокортикостероиды (ГКС) являются одним из основных противовоспалительных средств, используемых для лечения

саркоидоза. Накопленный опыт свидетельствует об имеющихся различиях в эффективности такой терапии [9, 19, 127, 128, 200]. В большинстве случаев стероиды быстро подавляют воспалительную активность заболевания, однако у ряда пациентов, несмотря на длительную терапию, сохраняются и прогрессируют рентгенологические и функциональные признаки болезни. Прогноз заболевания в таких случаях становится неблагоприятным. Причины гормонорезистентности при саркоидозе в настоящее время активно обсуждаются. Одной из них может оказаться низкая чувствительность клеток-мишеней к стероидам, препятствующая полному подавлению воспалительного процесса, что приводит к его персистенции.

Важную роль в инициации, формировании и поддержании хронической воспалительной реакции при саркоидозе отводят клеткам системы мононуклеарных фагоцитов: моноцитам и образующимся из них макрофагам. Кроме того, эти клетки являются мишенями для ГКС вследствие наличия у них специфических стероидных рецепторов [121, 204]. Таким образом, оценка функциональной активности моноцитов и их чувствительности к глюкокортикоидам при саркоидозе также может иметь прогностическое значение. В последние годы с целью изучения нативных морфофункциональных характеристик клеток крови используется метод лазерной компьютерной фазовой морфометрии, позволяющий оценить происходящие в клетках изменения после воздействия различных факторов, в том числе ГКС [14]. Данный метод может оказаться перспективным для оценки чувствительности циркулирующих моноцитов к стероидам у больных со стероидрезистентным саркоидозом.

Другая причина низкой эффективности стероидной терапии при саркоидозе легких может заключаться в развитии легочного фиброза. Морфологические признаки фиброза предшествуют появлению его рентгенологических (в том числе

компьютернотомографических) проявлений и стойких функциональных нарушений. В этой связи приобретает актуальность поиск морфологических признаков начинающегося легочного фиброза и оценка вероятности его прогрессирования при саркоидозе. Учитывая то, что диагностика этого заболевания требует в большинстве случаев морфологической верификации, в распоряжении врача, как правило, всегда имеется биоптат ткани, который можно подвергнуть дополнительному иммуногистохимическому исследованию. Исследования ряда авторов показали, что в патогенезе легочного фиброза принимают участие миофибробласты (клетки, экспрессирующие молекулы гладкомышечного актина), которые появляются в различных структурах легочной ткани и синтезируют большое количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса [115, 121, 146]. Существующие в литературе сведения позволяют считать, что обнаружение большого количества миофибробластов в легочной ткани предшествуют формированию легочного фиброза, следовательно, может быть использовано для решения прогностических задач. Кроме того, при исследовании легочной ткани представляет интерес выявление таких морфологических признаков легочной гипертензии (ЛГ) как ремоделирование сосудистого русла. Известно, что развитие ЛГ при саркоидозе усугубляет тяжесть болезни и существенно ухудшает ее прогноз [173]. Было показано, что ЛГ может выявляться у больных саркоидозом и при отсутствии признаков легочного фиброза, что позволяет рассматривать ее как отдельный прогностический фактор. Одним из морфологических признаков ЛГ является увеличение толщины стенки легочных артерий малого калибра. В этой связи представляет интерес оценка выраженности ремоделирования сосудистого артериального русла легочной ткани у больных саркоидозом без признаков выраженного легочного фиброза.

Необходимость проведения морфологических исследований при саркоидозе определяет важность развития малоинвазивных способов биопсии, к которым относятся фибробронхоскопическая трансбронхиальная биопсия (ТББ) и

видеоассистированная торакоскопическая биопсия (ВАТБ). Широкое использование фибробронхоскопической ТББ при саркоидозе связано с относительной простотой метода и возможностью постановки морфологического диагноза при исследовании малого по объему биоптата [22]. Вместе с тем эффективность (диагностическая ценность) метода, как и частота побочных явлений (в первую очередь - пневмоторакса), может быть связана с количеством получаемых биоптатов и рентгенологической стадией болезни.

В настоящее время методы операционной биопсии легких и внутригрудных лимфоузлов продолжают совершенствоваться, разрабатываются их модификации, позволяющие уменьшить число послеоперационных осложнений. Одним из методов биопсии внутригрудных лимфоузлов является двухпортовая ВАТБ, осуществляемая в наиболее физиологичном для пациента положении лежа на спине, что особенно важно при тяжелом течении заболевания [184, 133]. В связи с этим представляется актуальной сравнительная оценка эффективности и переносимости различных способов операционной диагностики саркоидоза.

### **Цель исследования**

Разработать новые подходы к диагностике и контролю за течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов; изучить факторы, влияющие на течение и эффективность терапии при этом заболевании.

### **Задачи исследования**

1. Разработать методику оценки компьютернотомографических изменений в легочной ткани у больных саркоидозом и другими диффузными интерстициальными заболеваниями легких.

2. Изучить особенности текущего воспалительного процесса у больных с различными клинико-рентгенологическими вариантами саркоидоза органов дыхания.

3. Изучить морфофункциональные параметры циркулирующих моноцитов у больных различными формами саркоидоза органов дыхания и оценить связь чувствительности циркулирующих моноцитов к кортикостероидам *in vitro* с клиническим эффектом стероидной терапии.

4. Оценить прогностическое значение при саркоидозе органов дыхания появления миофибробластов в легочной ткани в качестве морфологического маркера формирующегося фиброза.

5. Изучить состояние артериального микрососудистого русла легких у больных саркоидозом.

6. Выделить группу параметров, определяющих течение саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. Разработать прогностический алгоритм.

7. Оценить информативность фибробронхоскопической трансбронхиальной биопсии в зависимости от количества получаемых биоптатов легочной ткани и от выбора места биопсии по результатам предварительного рентгенологического исследования при саркоидозе легких.

8. Сравнить переносимость и безопасность двухпортовой и трехпортовой видео-ассистированной торакоскопической биопсии и открытой биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе органов дыхания.

### **Научная новизна**

Впервые разработана методика количественной оценки компьютернотомографических паттернов при саркоидозе.

Впервые исследован широкий спектр цитокинов Th1 и Th2 профилей при саркоидозе органов дыхания, позволивший выявить изменение их соотношения, ассоциирующееся с неблагоприятным прогрессирующим течением болезни.

Впервые исследованы морфофункциональные характеристики циркулирующих моноцитов у больных с саркоидозом органов дыхания и разработана методика, позволяющая прогнозировать эффективность кортикостероидной терапии при саркоидозе.

Впервые разработана методика ранней морфологической диагностики формирующегося легочного фиброза, свойственного неблагоприятному прогрессирующему течению саркоидоза.

Впервые разработан алгоритм прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов.

Впервые проведена сравнительная оценка переносимости и информативности методов двухпортовой и трехпортовой видео-ассистированной торакоскопической биопсии и открытой биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов при диффузном поражении легочного интерстиция и внутригрудной лимфаденопатии.

### **Практическая значимость**

Значимость полученных данных заключается в углублении знаний о патогенетических механизмах прогрессирования саркоидоза органов дыхания, формировании легочного фиброза и резистентности к противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами при этом заболевании. Применение результатов исследования позволит выбирать оптимальный способ получения материала для морфологической верификации саркоидоза, осуществлять более

эффективный контроль за его течением, составлять предварительный прогноз заболевания и прогнозировать эффективность глюкокортикостероидной терапии.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ, ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах и тканях неказеозных гранулём. Саркоидоз может поражать любые органы, наиболее часто (более чем в 90% случаев) в процесс вовлекаются легкие и внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ) [5, 10, 12, 16, 33, 39, 60, 153, 172, 208].

Саркоидоз распространен повсеместно, встречается во всех этнических группах (несколько чаще - у женщин) и может дебютировать в любом возрасте. Выявляется 2 возрастных пика дебюта заболевания: первый - в возрасте от 20 до 40 лет, второй - в возрасте 65-70 лет [6, 58, 62]. Показатель распространенности саркоидоза в различных странах мира существенно различается и составляет в среднем от 1 до 40 случаев на 100 000 человек. Среди стран Европы наиболее высокий уровень заболеваемости саркоидозом отмечен в Скандинавии: до 64 на 100 000 населения, а наименьший - в Польше и Испании (всего 1.2 – 1.5 на 100 000 населения). Среди темнокожих жителей США заболеваемость в 3-5 раз выше, чем среди людей белой расы [18, 127, 133, 200]. Значительные колебания показателя заболеваемости и распространенности этого заболевания в мире могут быть обусловлены генетическими факторами, в том числе этнической неоднородностью населения, обусловленной исторически сложившимися условиями и продолжающейся миграцией (например, большого притока эмигрантов из стран Африки и Азии в Европу), а также отсутствием единых протоколов выявления саркоидоза [200].

За последние десятилетия в России происходит рост показателя заболеваемости саркоидозом. С 1983 по 1993 гг. в ряде областей (Воронежской, Калужской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Ярославской) заболеваемость саркоидозом возросла более чем в 10 раз (с 0.2 до 3.2 случаев на 100 000 населения). В 2000 г. средняя распространенность саркоидоза в России составила 13.0 на 100 000 населения, тогда как в 1995 г. этот показатель не превышал 5.8. Распространенность саркоидоза в Московской области выросла с 1997 по 2002 год на 32% и по данным областного противотуберкулезного диспансера составила в 2003 году 18.32 на 100 000 населения [2, 7, 17, 20, 24, 44, 45, 46].

Заболевание характеризуется склонностью к самопроизвольной ремиссии: примерно у 60% пациентов отмечается спонтанное выздоровление в течение первых 5 лет болезни. Хроническое многолетнее течение саркоидоза может осложниться развитием легочного фиброза и хронической дыхательной недостаточности. Поражение сердца, головного или спинного мозга, почек, органов зрения нередко проявляется прогрессирующей симптоматикой, что приводит к повышению уровня инвалидизации и росту смертности [4, 15, 34, 37, 41, 57, 61, 75, 116, 190, 216]. Общая смертность от саркоидоза примерно одинакова в различных расовых группах и составляет от 1% до 5%. Наиболее частыми ее причинами в России и странах Европы является прогрессирующая дыхательная недостаточность [26, 32, 36, 40, 42, 48, 52, 63, 71, 200].

Этиология саркоидоза остается неизвестной, однако результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что это заболевание генетически детерминировано и возникает как следствие иммунопатологического ответа на различные неидентифицируемые аэроантигены, обладающие способностью персистировать в легочных макрофагах, что сопровождается синтезом этими клетками цитокинов, стимулирующих активность Т-лимфоцитов хелперов 1 типа. В свою очередь Th1 синтезируют широкий спектр биологически

активных веществ, влияющих на функцию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которые формируют центральную часть эпителиоидно-клеточных гранулем. Невозможность полной элиминации внутриклеточного антигена и нарушение процессов апоптоза приводит к формированию самоподдерживающегося (в ряде случаев – прогрессирующего) иммунопатологического процесса [3, 18, 22, 60, 64, 70, 115, 141, 168]. На сегодняшний день остаются неясными механизмы, определяющие не только неблагоприятное, но и благоприятное развитие этого заболевания. В этой связи актуальной задачей оказывается разработка прогностических критериев саркоидоза и выделение пациентов, нуждающихся в проведении возможно ранней патогенетической терапии. Проблема усложняется наличием большого количества факторов (в том числе генетических), в различной степени влияющих на течение саркоидоза. В руководстве по диагностике и лечению этой патологии (1999 г.), составленном экспертами Американского торакального общества, Европейского респираторного общества и Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (WASOG), к неблагоприятным прогностическим факторам были отнесены *lupus pernio*, хронический увеит, начало заболевания в возрасте старше 40 лет, гиперкальциемия и гиперкальциурия, нефрокальциноз, негроидная раса, вовлечение слизистой ЛОР-органов, наличие костных кист, нейросаркоидоз и саркоидоз миокарда, а также прогрессирование рентгенологических изменений при саркоидозе легких и развитие дыхательной недостаточности. Оценку динамики течения саркоидоза органов дыхания проводят по результатам рентгенография и КТ грудной клетки, а также при исследовании функции внешнего дыхания. [134, 200]

## **1.1. Значение рентгенологического метода в диагностике, дифференциальной диагностике и оценке течения внутригрудного саркоидоза**

Первоначальное предположение о наличии у пациента саркоидоза возникает, как правило, после получения результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки. Рентгенологическая картина поражения легких и ВГЛУ у больных саркоидозом отличается большим разнообразием. Созданные с начала 1950-х годов многочисленные классификации саркоидоза были основаны на представлении о первичном вовлечении в воспалительный процесс ВГЛУ, последующем поражении легочной ткани и формировании необратимого фиброза в исходе заболевания [10, 13, 27, 31, 38, 65, 73, 74]. В 1958 г. K.Wurm выделил 3 рентгенологические стадии (и 7 типов) внутригрудного саркоидоза: I стадия - увеличение внутригрудных лимфоузлов, II стадия - уменьшение их размеров и появление признаков поражения легочной паренхимы и III стадия - легочный фиброз. Однако такое разграничение вариантов изменений ВГЛУ и легких в действительности оказалось слишком категоричным [217]. У одного пациента с внутригрудной лимфаденопатией или без нее могло отмечаться несколько типов затемнений в легочной паренхиме. Так, L.Mandi и S.Basca описали 15 возможных комбинаций рентгенологических изменений при этом заболевании [157].

J.G.Scadding в 60-х годах прошлого века выделил 5 рентгенологических стадий внутригрудного саркоидоза: 0 стадия (отсутствие изменений на рентгенограмме), I стадия (двусторонняя лимфаденопатия корней легких с возможным увеличением паратрахеальных лимфоузлов), II стадия (двусторонняя лимфаденопатия корней легких с инфильтративными изменениями легочной паренхимы), III стадия (инфильтративные изменения легочной паренхимы без

лимфаденопатии корней легких), IV стадия (инфильтративные изменения легочной паренхимы с явными признаками легочного фиброза). Согласно его данным, частота 0 стадии составляла 8-16%, I стадии - от 25 до 65%, II стадии - 14-49%, III стадии- 10% и IV стадии - около 5% . Подобное деление сохранилось до настоящего времени [190, 193, 152, 153, 172].

Недостаточная чувствительность рентгенологического метода в выявлении патологических очагов очень малого размера, к которым относятся и саркоидные гранулемы, не позволяет достоверно исключить поражение легочной паренхимы в отсутствии изменений легочного рисунка [59,79]. В большинстве случаев саркоидоза при увеличении ВГЛУ в биоптатах легочной ткани обнаруживаются эпителиоидноклеточные гранулемы. Кроме того, нормальные размеры внутригрудных лимфоузлов не служат признаком их интактности при саркоидозе. В связи с этим выделение как I так и 0 стадии оказывается весьма условным. Широкое распространение КТ и накопленные данные позволяют наряду с описанием рентгенологических стадий саркоидоза приводить характеристики КТ-паттернов поражения легочной паренхимы, которые лучше соотносятся с результатами морфо-функциональных методов исследования пациентов, позволяют точнее охарактеризовать распространенность и динамику воспалительных и фиброзных изменений в легких [67, 118, 175].

## **1.2. Диагностика внутригрудной лимфаденопатии**

Увеличение ВГЛУ на обычной рентгенограмме при саркоидозе встречается весьма часто (в 50-80%). Чувствительность компьютерной томографии (КТ) в оценке внутригрудной лимфаденопатии оказывается выше (до 94%) [202,164, 147,170,179]. Несмотря на то, что дифференциально-диагностический ряд

заболеваний, протекающих с увеличением ВГЛУ, достаточно велик, данные анамнеза и результаты лабораторного обследования позволяют довольно быстро исключить большинство нозологий. Вместе с тем туберкулез, инвазивный микоз, опухолевые заболевания могут некоторое время протекать субклинически, без очевидных симптомов воспаления и изменений в анализах крови. Отсутствие сведений о контакте с больными туберкулезом, отрицательная проба Манту не исключают вероятность туберкулеза у пациентов с изолированным и бессимптомным (или малосимптомным) увеличением ВГЛУ. При появлении неспецифических жалоб у пациентов с признаками внутригрудной лимфаденопатии существенно повышается вероятность опухолевого заболевания: риск лимфомы при бессимптомном увеличении ВГЛУ составляет не более 4% и возрастает до 26% в случае появления клинической симптоматики [170, 179, 202]. В обзоре R.H.Winterbauer двусторонняя прикорневая лимфаденопатия выявлялась у 3,8% больных с лимфомами, в 0,8% всех случаев бронхогенной карциномы, у 0,2% больных с внутригрудной карциномой [215]. В отличие от саркоидоза, у всех этих пациентов были клинические симптомы, подозрительные на злокачественный процесс.

Отсутствие патологии в общеклиническом анализе крови, жалоб и значимой физикальной симптоматики у пациентов с двусторонней прикорневой лимфаденопатией, либо при наличии признаков острой воспалительной реакции в виде узловатой эритемы, артрита или увеита свойственно саркоидозу [155]. Однако риск злокачественного заболевания повышается при выявлении в анамнезе онкологической патологии, быстром прогрессировании рентгенологической симптоматики и неспецифических жалобах. Появление анемии, периферической лимфаденопатии, плеврального выпота, объемного образования в переднем средостении или гепатомегалии высокоспецифично для злокачественного новообразования [23, 29, 30, 72, 194].

При саркоидозе ВГЛУ на обычной рентгенограмме можно увидеть тень увеличенного паратрахеального лимфоузла справа, который может достигать очень больших размеров. Увеличение лимфоузлов аорто-легочного окна также может выявляться на обычной рентгенограмме. Увеличение других лимфоузлов средостения не диагностируется при обычном рентгенографическом исследовании. При КТ лимфоузлы средостения удается визуализировать довольно хорошо; результат улучшается при применении сосудистого контрастирования [215]. ВГЛУ считаются увеличенными при поперечном размере узла свыше 1 см. По данным КТ исследования при саркоидозе паратрахеальные лимфоузлы справа и лимфоузлы аорто-легочного окна увеличиваются в большинстве случаев (70-100%), реже увеличиваются субкаринные и передние медиастинальные лимфоузлы (соответственно 21% и 16%) и очень редко - задние медиастинальные (2%). В 23% поперечник пораженных лимфоузлов составляет более 10 мм и превышает 20 мм в 16% случаев. Увеличение лимфоузлов средостения без признаков лимфаденопатии корней легких ставит диагноз саркоидоза под сомнение. Поражение внутренних маммарных и перикардиальных лимфоузлов при саркоидозе встречается крайне редко. В таких ситуациях в первую очередь требуется исключить лимфому [74].

При саркоидозе описаны случаи компрессии бронхов, легочной артерии и ее ветвей, верхней полой вены, пищевода, левого возвратного нерва и грудного лимфатического протока увеличенными лимфоузлами, что относят к нетипичным симптомам. Крайне редко подобные осложнения наблюдаются при фиброзе средостения [95, 102, 87, 129, 205].

При хроническом течении саркоидоза (обычно не раньше чем через несколько лет) в структуре ВГЛУ могут образовываться кальцинаты, которые лучше визуализируются при КТ. Так как степень кальцинирования ВГЛУ разная, интенсивность затемнения может оказаться как выраженной, так и очень слабой.

В среднем обычная рентгенография позволяет выявить кальцинаты у 5% больных, тогда как КТ - примерно у половины пациентов. В большинстве случаев кальцинирование носит глыбчатый характер. Скорлупообразный тип отложения кальция, характерный для силикоза, редко встречается при саркоидозе. В исследованиях M.Gawne-Cain и D.Hansell при сроке болезни более 32 лет у 53% больных был выявлен глыбчатый тип кальцинатов, а у 9% - скорлупообразный. Наиболее часто при глыбчатом типе кальцинирования лимфоузлов саркоидоз приходится дифференцировать с туберкулезом [47, 66, 114]. Размеры лимфоузлов с кальцинатами при саркоидозе, в среднем, 12 мм (при туберкулезе - 7 мм). Более чем в половине случаев такие лимфоузлы располагаются билатерально, что при туберкулезе встречается лишь в 8%, и чаще всего относятся к разным лимфатическим коллекторам (т.е. не принадлежат к одной линии лимфатического дренажа). Таким образом, их поражение носит характер случайного распределения, что отличается от картины при туберкулезе, позволяющей обнаружить «дренажный» путь распространения инфекции. При саркоидозе чаще встречается фокусная (в 58%) и реже (27%) – диффузная кальцификация, тогда как при туберкулезе соотношение обратное (23 и 62%, соответственно).

Примерно у 9% больных саркоидозом ВГЛУ в течение первого года обнаруживаются признаки его прогрессирования в виде разнообразных изменений легочного рисунка, а вся дальнейшая рентгенологическая симптоматика будет зависеть, в основном, от степени и характера вовлечения легочной паренхимы. Лимфоузлы при этом могут уменьшиться в размерах, что отличает это заболевание от лимфом, при которых поражение легочной ткани происходит в унисон с прогрессирующим увеличением ВГЛУ [123].

### **1.3. Рентгенологическая оценка изменений легочной паренхимы при саркоидозе**

Вовлечение легочной паренхимы при саркоидозе проявляется разнообразными рентгенологическими симптомами, которые встречаются и при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких [118]. В сравнении с обычной рентгенографией, использование КТ высокого разрешения позволяет детализировать изменения легочной паренхимы, точнее оценить распространенность патологического процесса, характеризовать его локализацию по отношению к структурам вторичной легочной доли и таким образом повысить точность диагностики саркоидоза. Вместе с тем, при выявлении типичных для саркоидоза изменений на обычной рентгенограмме диагностическая ценность КТ становится менее значимой. Так, в одном из исследований на основании данных клинического обследования и оценки двумя специалистами рентгенограмм 121 больного саркоидозом легких и ВГЛУ, верный диагноз был установлен у 52% и 76% пациентов. Добавление данных КТ увеличило число точных диагнозов лишь до 78 и 80% (чувствительность таких подходов к диагностике была 76 и 83%; 80 и 88%, соответственно) [117]. При выявлении атипичных рентгенологических проявлений саркоидоза (различных по размеру затемнений, симулирующих опухолевые массы, распространенных диффузных изменений по типу «матового стекла», многочисленных консолидаций, множественных очагов большого размера и округлой формы, утолщений плевры, плеврального выпота, полостных образований) диагностическая значимость КТ существенно повышается. Кроме того, данные динамического КТ-исследования позволяют лучше контролировать течение болезни и результат проводимой терапии [82].

Различают следующие основные типы (паттерны) изменений легочной паренхимы при саркоидозе: узелки (вместе с локальными плевральными утолщениями), утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция, паренхиматозные тяжи, зоны консолидации (в том числе конгломераты) и «матового стекла», линейные или ретикулярные затемнения (включающие утолщение и уплотнение междольковых септ, структур внутридолькового интерстиция и несептальные линейные затемнения, не имеющие четкой топографической характеристики), бронхоэктазы, «сотовое легкое» и другие типы кистозных изменений (отдельные кисты, буллы), локальную эмфизему и нарушение легочной архитектоники [212].

Узелки (очаги) относятся к наиболее частым рентгенологическим проявлениям саркоидоза легких и обнаруживаются у 80-100% больных. У трети пациентов узелки являются единственным проявлением поражения легочной паренхимы. Размеры узелков в большинстве случаев составляют несколько миллиметров, однако встречаются и очаги большого диаметра (фокусы) - от 10 до 30 мм, имеющие, как правило, неровный контур [97, 151]. Узелки, диаметр которых менее 3 мм, обычно называют микроузелками, а от 3 до 10 мм – узелками малого диаметра. В морфологическом аспекте узелки представляют собой скопления гранул в легочном интерстиции с перибронхиальным фиброзом либо без него и относятся в первую очередь к воспалительным изменениям [148]. В ряде исследований лучший прогноз среди пациентов с поражением паренхимы отмечался при узелковом паттерне изменений, особенно при множественных очагах большого диаметра. В IV рентгенологической стадии саркоидоза количество узелков существенно уменьшается при нарастающих признаках фиброза. В легочной паренхиме узелки распределяются вдоль путей лимфатического оттока, обычно располагаются на большой площади довольно неравномерно, с тенденцией к локализации в центральном интерстиции (т.н. перилимфатический кластерный тип распределения). Таким образом, узелки

обнаруживаются, в основном, субплеврально (наиболее очевидным это становится при их расположении под междольковой плеврой), вокруг бронхососудистых пучков и по ходу междольковых септ, что приводит к неравномерному (четкообразному) их утолщению. Поскольку в легочной ткани лимфатические пути преобладают в верхних отделах, то в типичных случаях узелкового паттерна при саркоидозе отмечается лишь незначительное вовлечение базальных отделов легких. Подобная картина характерна для саркоидоза, силикоза, а также болезни, связанной с вдыханием угольной пыли (антракоза), однако анамнез заболевания и оценка профессионального маршрута позволяют довольно быстро поставить верный диагноз [162, 171, 179].

При саркоидозе реже встречается лимфогематогенный (т.н. рандомизированный, случайный) тип распределения узелков, который относится к атипичным рентгенологическим признакам заболевания. В этом случае узелки распределены довольно равномерно по всем легочным полям и располагаются как вдоль путей лимфооттока, так и в центре вторичной легочной долики (эти узелки не прилежат непосредственно к плевре и междольковым септам). Такая картина требует, прежде всего, исключения карциноматоза, лимфомы, гематогенно-диссеминированного туберкулеза, а в редких случаях она может напоминать множественную септическую эмболию, инвазивную грибковую инфекцию, легочный васкулит и организующую пневмонию [198]. Однако в отличие от саркоидоза при лимфомах и карциноматозе отмечается выраженное утолщение многих междольковых септ и обычно асимметричное поражение преимущественно базальных отделов легких. Утолщение может быть как равномерным, так и неравномерным. При карциноматозе узелки имеют четкие, хорошо различимые очертания; в отдельных случаях можно увидеть подходящий к узелку или группе слившихся узелков т.н. «питающий» легочный сосуд, что свидетельствует о первоначально гематогенном пути диссеминации. При карциномах, сепсисе, грибковой инфекции и легочном васкулите узелки окружает

неплотное затемнение (т.н. «хало») и часто отмечается образование полостей [113].

Картина, характеризующаяся образованием очагов округлой формы размером 10-20 мм (крайне редко - более 3 см), с неровным контуром, окруженных отдельными и сливающимися узелками меньшего диаметра, недавно получила название «саркоидной галактики» [171, 175]. Такие затемнения обычно не бывают единичными, располагаются по ходу бронхососудистых пучков или субплеврально, в подавляющем большинстве случаев (99%) сопровождаются значительным увеличением ВГЛУ. Верхние и средние доли легких поражаются одинаково часто, тогда как нижние – значительно реже. Обнаружение типичных признаков «саркоидной галактики» позволяет с большой вероятностью отличить ее от периферической опухоли, даже если неровность контура (которая обусловлена чередованием зон слившихся гранул с участками здоровой ткани) отмечается только с одной стороны. При избыточном контрастировании КТ-окна теряется впечатление о дискретной структуре «галактики». В этом случае область затемнения приобретает линейные характеристики плотности и выглядит как карцинома. Однако в отличие от саркоидоза периферическая опухоль (например, немелкоклеточная карцинома) диаметром менее 3 см сопровождается лишь небольшим увеличением лимфоузлов средостения и корней легких.

При саркоидозе поражение легочного интерстиция может происходить по типу образования консолидаций, т.е. довольно больших по площади областей затемнения с неровным контуром, на фоне которого не виден легочный рисунок. Консолидации округлой формы называются конгломератами; их диаметр превышает размер больших очагов (т.е. более 30 мм). Консолидации при саркоидозе могут представлять собой множественные слившиеся гранулемы, заполнившие воздушные пространства между легочными сосудами и междольковыми септами, либо фиброзные массы. Если консолидация

(конгломерат) окружает бронхососудистый пучок, просвет бронха становится хорошо различимым на некотором протяжении (т.н. симптом «воздушной бронхографии»). При этом сужение диаметра бронха свидетельствует об утолщении его стенки вследствие воспаления или компрессии воспалительным перибронхиальным инфильтратом либо увеличенным лимфоузлом, в то время как расширение тени бронхов на фоне зоны консолидации ассоциируется с фиброзными перибронхиальными изменениями и нарушением эластической тяги легочной ткани. Морфологически такой тип изменений часто соответствует расширенным мелким бронхам, окруженным фиброзной тканью с микроскопическими признаками «сотового легкого». М. Akira с соавторами (2005) такие изменения характеризовали как отдельный рентгенологический паттерн пневмофиброза с образованием конгломератов в легочной паренхиме [82]. Проведение динамической КТ показало, что в части случаев этим конгломератам предшествовала узелковая диссеминация, а через несколько лет на этом месте формировались фиброзные изменения по типу нарушения архитектоники легочной паренхимы.

Множественные двусторонние и периферически расположенные плотные гомогенные (либо частично негомогенные) конгломераты создают на рентгенограмме картину т.н. «псевдоальвеолярного саркоидоза», которая относится к атипичным проявлениям заболевания [90, 167]. Такие конгломераты могут симулировать опухоль или организующуюся пневмонию, но появляются быстро и характеризуются обратимостью на фоне терапии стероидами. Очень редко консолидации осложняются образованием полости, что связано, как правило, с некротическим васкулитом в зоне воспаления (при морфологическом исследовании обнаруживается гранулематозное поражение сосудистой стенки, признаки ишемического некроза ткани с выдавливанием гиалинового материала из конгломерата гранулем). Полости имеют малые размеры, округлую форму, ровные тонкие стенки, могут выявляться с обеих сторон и осложняться

пневмотораксом. Такие полости лучше диагностируются при КТ, чем на обычной рентгенограмме, и требуют проведения дифференциального диагноза с кистозным расширением бронха или буллой, а также с вторичными (инфекционными) осложнениями саркоидоза, туберкулезом, нетуберкулезным микобактериозом, аспергилломой и гранулематозом Вегенера [135].

Септальные линейные затемнения при саркоидозе являются следствием неравномерного утолщения междольковых и межальвеолярных перегородок (септ). В норме при КТ межальвеолярные перегородки не видны, но могут быть обнаружены единичные междольковые септы. При поражении легочной ткани количество видимых междольковых перегородок увеличивается, что очень часто (в 89%) сопутствует узелковому паттерну интерстициальных изменений [97].

При фиброзе легочной паренхимы септальные линии встречаются чаще узелков, и обычно в сочетании с несептальными линейными затемнениями, к которым относят не имеющие четкой топографической характеристики транслобулярные линии и субплевральные линии (как правило, искривленные и довольно четко визуализируемые линии, идущие параллельно плевре). Несептальные линейные затемнения при саркоидозе, как и при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), ассоциируются с пневмофиброзом. Их количество плохо коррелирует с уровнем ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), лимфоцитозом жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и результатами положительно сканирования с  $Ga^{67}$ , но, в отличие от ИЛФ, при саркоидозе доминирующий базальный тип расположения этих изменений не характерен. Септальные и несептальные линии создают паттерн ретикулярных (линейных, сетчатых) затемнений легочной паренхимы. При сформированном легочном фиброзе образуются «грубые» ретикулярные затемнения, характеризующиеся неравномерной толщиной, значительным искривлением и распространением по большой площади [175].

«Матовое стекло» встречается при саркоидозе в 16-83%, чаще выявляется при первой КТ и реже - при последующих исследованиях. Морфологически областям «матового стекла» обычно соответствует скопление гранул вокруг мелких легочных сосудов, в межальвеолярных перегородках с утолщением последних [182]. Близкорасположенные микроскопические гранулы и утолщенные межальвеолярные перегородки создают на КТ картину довольно равномерного затемнения легочного интерстиция, не скрывающего (в отличие от консолидации) легочный рисунок. Проведенные рентген-морфологические сопоставления позволяют считать, что такой вид затемнения является следствием умеренных нарушений пропорциональных соотношений между количеством воздуха и плотных структур легочной ткани в единице ее объема. Появление «матового стекла» считается признаком альвеолита, и нередко сопровождается повышением уровня АПФ и провоспалительных цитокинов в крови, лимфоцитозом и высоким соотношением CD4/CD8 в жидкости БАЛ, положительным результатом сканирования с Ga<sup>67</sup> и функциональными нарушениями, что позволяет считать его одним из показаний к терапии глюкокортикостероидами. Вместе с тем оказалось, что наличие этого паттерна не всегда сочетается с морфологическими проявлениями альвеолита, лабораторными признаками активности текущего воспаления и может быть признаком легочного фиброза. При этом текстура зон «матового стекла» выглядит довольно грубой либо сочетается с очевидными признаками пневмофиброза (например - с нарушением легочной архитектоники, бронхоэктазами, «сотым легким»). В отсутствии очевидных рентгенологических симптомов легочного фиброза и при малом сроке болезни «матовое стекло» является потенциально обратимым признаком. Так, M.W.Brauner et al. отметили улучшение рентгенологической картины у 6 из 7 пациентов с недавним началом заболевания, тогда как при хроническом течении саркоидоза - только у половины больных [97]. Стойкость «матового стекла» может быть предвестником формирования в этих зонах

фиброзных изменений, в частности по типу «сотового легкого» или множественных булл.

Считается, что зоны «матового стекла», консолидации и утолщение перибронховаскулярного интерстиция у больных саркоидозом имеют тенденцию эволюционировать в фиброзные изменения разного типа: с нарушением легочной архитектоники, с формированием «сотового легкого», эмфизематозных изменений, тракционных бронхоэктазов, паренхиматозных тяжей в различных комбинациях [82]. В целом, фиброзные изменения при саркоидозе появляются не более чем у четверти пациентов с поражением легочной паренхимы и не ранее чем через несколько лет от начала заболевания. Обычно фиброзные паттерны становятся очевидными спустя 10 и более лет после появления первых рентгенологических признаков поражения легких, но на начальном этапе своего формирования могут быть обнаружены при КТ даже у больных со II рентгенологической стадией саркоидоза. При прогрессировании фиброза с течением времени на обычной рентгенограмме выявляются его явные признаки: грубое изменение структуры легочного рисунка, смещение корней легких и средостения, кистозные изменения, которые собственно и характеризуют IV рентгенологическую стадию болезни.

Различают следующие компьютернотомографические признаки фиброза легких: нарушение легочной архитектоники, образование паренхиматозных тяжей (грубые широкие линии длиной от 2 до 5 см, исходящие из толщи легочной паренхимы и контактирующие с плеврой), тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, кистозные изменения (соответствующие «сотовому легкому», а также отдельные кисты и буллы) и парацирротическая эмфизема [162, 79, 82]. Под нарушением легочной архитектоники понимают смещение и/или выраженную деформацию междолевых щелей и междольковых септ, значительное нарушение хода бронхососудистых пучков и ретракцию корня

кзади вследствие уменьшения объёма задних сегментов верхних долей легких (где чаще всего локализуются изменения легочной паренхимы при саркоидозе). На стадии легочного фиброза происходят настолько значительные изменения хода бронхов, что в местах их искривления могут образовываться стенозы, а в дальнейшем формироваться обтурационные ателектазы, которые встречаются чаще у пациентов старше 50 лет. Визуализация просветов бронхов позволяет распознать такой симптом пневмофиброза как сближение рядом расположенных бронхов [79, 82].

Узелки, консолидацию, уплотнение центрального и перибронховаскулярного интерстиция легочной ткани, «матовое стекло», негрубые линейные септальные и редко встречающиеся линейные субплевральные затемнения хотя и относят к потенциально обратимым признакам, однако они не всегда исчезают в ходе противовоспалительной терапии и могут быть в этом случае проявлением фиброзных изменений. В некоторых исследованиях лишь у 25-33% пациентов отмечалась явная положительная динамика в виде уменьшения областей «матового стекла», количества узелковых теней и равномерно утолщенных междольковых септ. Еще реже (всего в 6%) отмечалась обратимость несептальных линий, а в исследовании М. Brauner оценка динамики септальных и несептальных линейных затемнений показала либо ее отсутствие, либо прогрессирование изменений с течением времени [97].

М. Abeshera с соавт. все проявления легочного фиброза при КТ в IV стадии саркоидоза разделили на три паттерна: смещение и деформация преимущественно крупных бронхов (как правило, в сочетании с очагами консолидации и тракционными бронхоэктазами), «сотовое легкое» (преимущественно по периферии верхних долей) и линейные затемнения. Частота отдельных признаков фиброза в этих паттернах была следующей: наиболее часто (в 77%) встречалось смещение междольковых щелей, искривление бронхов наблюдалось в 75%,

образование больших конгломератов - в 60%, а смещение бронхососудистых пучков – в 57%. Тракционные бронхоэктазы встречались реже (в 40%), а «сотое легкое», кисты и эмфизема были обнаружены в 32%, 19% и 12%, соответственно [79, 82]. Таким образом, при саркоидозе легочной ткани фиброзные изменения прогрессируют, в основном, по типу нарушения архитектоники, образования больших зон безвоздушной ткани, утолщения бронхососудистых пучков и линейных изменений (почти у всех больных обнаруживались утолщенные междольковые септы). Частое сочетание нарушения легочной архитектоники с бронхоэктазами и большими конгломератами в IV стадии саркоидоза позволило объединить их в единый паттерн, который встречался у таких пациентов в 47%. Два других паттерна: изменения по типу «сотого легкого» и диффузные линейные затемнения встречались реже (29% и 24%, соответственно), причем в последнем случае функциональные нарушения оказались значительно менее выраженными [79, 82].

При саркоидозе изменения по типу «сотого легкого» на КТ появляются, в основном, в верхних долях (в областях преимущественной локализации воспалительных изменений), что отличается от картины у больных ИЛФ, при котором изменения затрагивают периферические и субплевральные зоны и нижних долей, либо располагаются диффузно. Однако в редких случаях «сотое легкое» при саркоидозе может напоминать ИЛФ [31, 35, 54, 55, 76].

Появление локальных изменений плотности паренхимы при КТ в различные фазы дыхания позволило выделить феномен т.н. «воздушной ловушки», суть которого заключается в образовании во время выдоха зон повышенной прозрачности легочной ткани с меньшим диаметром сосудов. При саркоидозе эти изменения могут быть единственным рентгенологическим признаком поражения легких, однако специфичность их невысокая, т.к. они встречаются и у здоровых людей. Частота появления «воздушной ловушки» напрямую не зависит от стадии,

типа паренхиматозных изменений и не ассоциируется с курением, однако в случаях появления функциональных бронхообструктивных нарушений этот симптом лучше коррелировал с фактом курения, нежели с саркоидозом [31, 203]. Таким образом, клиническое значение этого феномена трудно интерпретировать, тем более что он не всегда сопровождается нарушением функциональных параметров дыхания, хотя, вероятно, связан с обструкцией малых дыхательных путей вследствие образования не только перибронхиальных, но и интралюминальных гранулем.

Плевральный выпот при саркоидозе встречается редко (менее 5%), и лучше выявляется при КТ, чем на обычных рентгенограммах. Его причиной является блокада гранулемами путей лимфатического оттока на уровне плевры и междольковых перегородок. Примерно у 11-25% больных саркоидозом с поражением легких при КТ обнаруживаются плевральные утолщения. Они могут образовываться вследствие слияния субплеврально расположенных гранулем, но часто такие утолщения имитирует жировая ткань внутренней поверхности грудной стенки [183, 201].

Таким образом, использование КТ у больных внутригрудным саркоидозом существенно облегчает решение диагностических и дифференциально-диагностических задач. Вместе с тем, описательная характеристика выявленных изменений и отсутствие возможности количественной оценки рентгенологических изменений легочной паренхимы затрудняет анализ их динамики во время наблюдения за пациентом. В этой связи представляется целесообразным разработку системы балльной оценки степени выраженности патологических КТ паттернов у больных саркоидозом, которую можно было бы использовать для решения задач динамического слежения за болезнью и создания прогностических алгоритмов. В немногочисленных работах, посвященных этой проблеме, признано перспективным проведение оценки степени выраженности

отдельных компьютернотомографических паттернов в баллах, определяя вид «затемнений» и их локализацию по отношению к центральному или периферическому интерстицию, сегментам легкого и т.д. Предлагается также вычислять процент занимаемой площади «среза» легочной паренхимы доминирующим патологическим паттерном [125, 189, 209].

Создание алгоритмов оценки патологии легочного рисунка на КТ возможно только при наличии единого принципа оценки имеющихся изменений, позволяющего минимизировать субъективизм мнений специалистов по рентген-компьютерной диагностике. Предположение об имеющихся различиях в принципах оценки патологических изменений на КТ разными врачами-рентгенологами нуждается в уточнении. В настоящее время степень согласованности независимых мнений в оценке какого-либо явления принято рассчитывать по коэффициенту конкордации Кендалла, который может изменяться от 1 (полное согласие) до 0 (полное несогласие) и аналогичен в трактовке коэффициенту корреляции, а также по коэффициенту каппа (вычисляется по взаимоисключающим категориям, описывающим явление). Значение каппа более 0.8 отражает высокую степень согласованности независимых мнений [209]. Таким образом, для повышения валидности результатов количественной оценки КТ изменений легочной паренхимы при саркоидозе и других диффузных интерстициальных заболеваниях легких целесообразно исследование степени расхождения мнений независимых экспертов (специалистов по рентген-компьютерной диагностике) при анализе результатов КТ больных саркоидозом легких.

В настоящее время предпринимаются попытки разработать способ автоматической обработки получаемого компьютернотомографического изображения легочной паренхимы [218]. Уже созданы и внедряются в клиническую практику компьютерные программы измерения степени

выраженности эмфиземы легких [96, 154, 188, 122, 207]. Значительно более сложным оказывается оценка уплотнения легочной паренхимы при различных ДИЗЛ [68]. Необходимость объективизации компьютернотомографических изменений при диффузном поражении легочного интерстиция позволяет говорить об актуальности такой задачи.

#### **1.4. Проблемы морфологической диагностики саркоидоза**

Диагноз саркоидоза считается достоверным в случае подтверждения имеющихся клинических и рентгенологических аномалий данными морфологического исследования биоптата по меньшей мере одного органа и исключения другой явной причины гранулематоза (например, инфекции, бериллиоза, лимфопролиферативного заболевания). Одним из немногих исключений из этого правила можно считать типичные случаи синдрома Лефгрена. В остальных случаях рекомендуется биопсия пораженных органов [15, 26, 155, 199, 200]. При выборе конкретного органа и способа биопсии ориентируются на доступность и легкость взятия материала. В случае поражения периферических лимфоузлов, кожи (кроме узловой эритемы), слюнных желез или конъюнктивы вопрос о морфологической верификации диагноза может быть решен довольно просто. Подозрение на поражение печени (повышение активности сывороточных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, появление синдрома холестаза или портальной гипертензии) может потребовать проведения ее биопсии. Для морфологической диагностики саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и/или легочной ткани используются фибробронхоскопическая трансбронхиальная биопсия, медиастиноскопия, торакоскопическая либо открытая биопсия [134, 142].

Среди малоинвазивных способов диагностики внутригрудного саркоидоза наибольшее распространение получила фибробронхоскопия. Это объясняется относительной простотой и безопасностью метода, его высокой информативностью вследствие однородного и диффузного характера морфологических изменений в пораженной ткани, а также малого размера эпителиоидноклеточных гранул, что позволяет их визуализировать в незначительном по объему материале трансбронхиального биоптата. Гранулемы сосредоточены в субплевральных областях, междольковых перегородках, вдоль бронхососудистых пучков, в стенках дыхательных путей и выявляются в биоптатах даже при отсутствии рентгенологических (в том числе компьютернотомографических) изменений легочного интерстиция. Диагностическая ценность трансбронхиальной биопсии уже при I стадии болезни составляет, в среднем, около 65%. При появлении «легочной диссеминации» (т.е. II и III стадии саркоидоза) биопсия информативна, в среднем, в 80-85%, но при развитии легочного фиброза ее ценность значительно снижается [21, 134, 142, 184].

Вопрос об оптимальном количестве биоптатов, которое необходимо получить во время процедуры, активно обсуждается в литературе. Большинство авторов рекомендует брать не менее 4, а при биопсии локальных образований – 7-8 биоптатов, т.к. образцы ткани нередко содержат весьма скудный для полноценной диагностики интерстициальных изменений материал. Анализ результативности трансбронхиальной биопсии показал, что примерно треть всех биоптатов содержит лишь стенку мелких бронхов без альвеолярной ткани. С увеличением числа взятых биоптатов растет и вероятность верификации диагноза [108]. В исследовании С.Коонтз (1976) методика трансбронхиальной биопсии предусматривала взятие 6 биоптатов легочной ткани и дополнительно 2 биоптатов слизистой бронха. Это позволило получить морфологическое подтверждение в 90% случаев [142]. По сообщению R.Roette (1980), при

исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней и нижней доли легкого) положительный результат отмечался, в среднем, в 97%. Диагноз был верифицирован у всех пациентов с 1 стадией саркоидоза [184]. Хотя такое большое количество одномоментных биопсий и не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной практики эти рекомендации могут оказаться несостоятельными в силу существенной разницы опыта таких вмешательств у врачей. Стремление уменьшить число биопсий без снижения надежности диагностики заставляет исследователей искать пути оптимизации этого инвазивного метода. При наличии легочной диссеминации выбор области для биопсии может быть обоснован преимущественной локализацией очагов в определенной доле или даже сегменте легкого. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако если биопсию брали из максимально измененной, по данным КТ, доли легкого, диагноз верифицировали почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы. Дальнейшее снижение числа биоптатов оказывалось нецелесообразным и дискредитировало метод [108].

Примерно в 30% случаев саркоидоза легких результаты ТББ оказываются недостаточными для морфологической диагностики заболевания, что зависит от количества биоптатов, взятых во время проведения процедуры. На сегодняшний день вопрос о минимальном количестве биоптатов, которое необходимо получить для диагностики саркоидоза остается открытым.

В последние 10-15 лет видеоассистированная хирургическая торакоскопическая биопсия (ВАТБ) внутригрудных лимфоузлов и/или легкого начала широко внедряться в медицинскую практику как малоинвазивный и высокоинформативный диагностический метод. Принципы проведения

торакоскопии в настоящее время хорошо известны, и сама процедура рекомендуется к применению большинством торакальных хирургических обществ [43, 103, 86, 196].

ВАТБ используют не только для решения диагностических задач, но и для оперативного лечения ряда заболеваний, в частности, при небольших опухолях средостения и периферических отделов легкого, применяют для резекции легких у больных с эмфиземой, а также для проведения симпатэктомии с целью облегчения болевого синдрома при хронических панкреатитах, хронической боли в руке, при болезни Рейно и ладонных гипергидрозах. В редких случаях ВАТБ предшествует запланированной торакотомии, например, при подозрении на инвазивный рост опухоли.

Самым распространенным методом ВАТБ оказывается трехпортовая биопсия (один порт используется для торакоскопа с видеокамерой, два других «рабочих» порта - для инструментов). Учитывая довольно высокую стоимость оборудования и расходных материалов для этой процедуры, F.Carnochan с соавторами (1994) решили сравнить затраты на проведения ВАТБ и открытой биопсии легкого с учетом стоимости послеоперационного пребывания пациентов в клинике. В результате исследователи пришли к выводу о том, что экономический выигрыш при использовании ВАТБ оказывается существенно выше, главным образом из-за сокращения сроков госпитализации [103]. Стоимость самой процедуры при этом превышала стоимость открытой биопсии легкого.

ВАТБ является менее инвазивной процедурой, нежели открытая биопсия. Кроме того, ВАТБ позволяет добиться лучшего косметического результата, что может оказаться фактором, определяющим выбор способа морфологической диагностики. Однако в литературе продолжается дискуссия о недостатках этого метода, к которым относят его высокую стоимость, отсутствия выигрыша в

длительности оперативного вмешательства, рисках, связанных с вентиляцией одного легкого.

Проблема послеоперационного болевого синдрома на сегодняшний день сохраняет свою актуальность, особенно в случаях его хронизации. Нейропатическая, т.е. связанная с повреждением нерва, боль может сохраняться длительное время (несколько лет) примерно у трети всех пациентов. В сравнении с открытой биопсией, при использовании ВАТБ продолжительность послеоперационного дренирования оказывается значительно меньшей, а в части случаев потребность в дренаже вообще отсутствует, что снижает вероятность возникновения и выраженность послеоперационной боли. Интенсивность болевого синдрома после ВАТБ связана с шириной торакопортов и оказывается тем выше, чем ближе располагается троакар к задней подмышечной линии во время операции. Одно из решений данной проблемы может заключаться в использовании портов малого диаметра. Количество портов также имеет значение. Было показано, что в сравнении с обычной трехпортовой техникой проведение ВАТБ через единственный порт у больных со спонтанным пневмотораксом сопровождалось значительно меньшей выраженностью болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и в последующие 1.5 года [178]. При наличии характерных для саркоидоза изменений легочного интерстиция на КТ у больных с внутригрудной лимфаденопатией двухпортовый способ биопсии ВГЛУ может оказаться предпочтительнее других.

В связи с вышеизложенным представляет интерес сравнение переносимости и диагностической ценности двухпортовой ВАТБ, трехпортовой ВАТБ, а также открытой биопсии легкого и ВГЛУ при саркоидозе и других диффузных интерстициальных заболеваниях легких. Полученные данные можно будет использовать для разработки оптимального способа морфологической

верификации диагноза у больных с синдромом легочной диссеминации и/или внутригрудной лимфаденопатией.

### **1.5. Легочная гипертензия при саркоидозе**

Легочная гипертензия (ЛГ) – серьезное осложнение саркоидоза, которое чаще диагностируется у больных с рентгенологическими признаками легочного фиброза, но может выявляться на любой стадии болезни. У части пациентов, страдающих саркоидозом, ЛГ выявляется даже в отсутствие патологии легочного рисунка на рентгенограммах. Известно, что появление ЛГ независимо от выраженности легочного фиброза ухудшает прогноз саркоидоза [92, 173]. В ретроспективном анализе N.Nunes с соавторами 2 и 5-летняя выживаемость больных саркоидозом легких, осложненным ЛГ, в сравнении с пациентами без ЛГ оказалась равной 73.5% и 59%, соответственно. Медиана выживаемости больных саркоидозом с прекапиллярной ЛГ составляет примерно 4.2 года [173, 174]. В среднем ЛГ выявляется у 1-6% пациентов с саркоидозом, причем значительно чаще - у больных с выраженными изменениями в легочной паренхиме и у пациентов с одышкой. В работе A.Short с соавторами (2005 год) у 363 больных саркоидозом, ожидающих трансплантацию легких, ЛГ была обнаружена в 73.8% случаев (при этом  $P_{ра} > 40$  мм. рт. ст. выявлялось у 36.1% больных) [197].

Среди наиболее частых причин ЛГ при саркоидозе выделяют гранулематозное поражение стенок легочных артерий (в 69-100% случаев), сужение интерлобулярных вен вследствие фиброза интимы (иногда сопровождается признаками хронического гемосидероза). В настоящее время важное значение в формировании ЛГ придают эндогенным вазоактивным медиаторам, в частности эндотелину-1 (ЭТ-1). Увеличение концентрации ЭТ-1 в

жидкости БАЛ выявляется не только при саркоидозе, но и при других заболеваниях, протекающих с легочной гипертензией, например у больных системной склеродермией и ИЛФ. Ассоциированная с саркоидозом ЛГ может быть также результатом компрессии ветвей легочной артерии увеличенными лимфатическими узлами средостения. Компрессия крупных легочных вен встречается реже и проявляется локальным отеком легочной паренхимы. Эти изменения могут возникнуть на ранней стадии саркоидоза, а при увеличении продолжительности болезни их частота существенно возрастает, возможно, вследствие развития фиброза и кальциноза внутригрудных лимфоузлов.

ЭХОКГ имеет относительную диагностическую ценность при ЛГ, но остается наиболее приемлемым методом ее неинвазивной диагностики. Примерно у половины больных диффузными интерстициальными заболеваниями легких при ЭХОКГ выявляется трикуспидальная регургитация, однако расчётное давление в легочной артерии расходится с данными, полученными при катетеризации правых отделов сердца. В исследовании R.Vaughman с соавторами (2010 год) из 130 больных саркоидозом с жалобами на одышку дисфункция левого желудочка при измерении давления заклинивания в легочной артерии обнаруживалась у 20 (15.4%) больных, что составило 28.6% всех случаев ЛГ. Только у 7 из этих пациентов (35%) было выявлено снижение фракции выброса ЛЖ при ЭХОКГ [92]. При систолическом  $P_{ра}$  свыше 45 мм.рт.ст. чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предсказательное значение ЭХОКГ в диагностике ЛГ составляет 85%, 17%, 60% и 44%, соответственно [84]. Использование размерных параметров ПЖ в качестве маркера ЛГ также имеет малую диагностическую ценность (чувствительность 76%, специфичность 53%, предсказательное положительное и отрицательное значение составляло 57% и 74%, соответственно) [174].

КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием позволяет диагностировать расширение легочной артерии (значимым считается увеличение диаметра ствола легочной артерии (ЛА) более 29 мм или больше, чем диаметр восходящей аорты). Однако измерение диаметра легочной артерии не считается надежным способом выявления ЛГ. Например, увеличение диаметра ЛА может быть следствием тракционного растяжения аорты структурами средостения, а не повышения внутрисосудистого давления [173]. При саркоидозе КТ позволяет уточнить механизм ЛГ, в частности, распознать сдавление легочных артерий увеличенными лимфоузлами средостения, а также выявить рентгенологические симптомы вено-окклюзионной болезни, которые могут проявляться интенсивными затемнениями в легочном интерстиции по типу «матового стекла» и/или множественными утолщениями интерлобулярных септ. Эти изменения обычно трактуются как результат распространения гранулем по междольковым и внутридольковым перегородкам, однако у больных саркоидозом с ЛГ частота появления таких КТ паттернов оказывается значительно выше, чем при ее отсутствии [197]. Для исключения посттромбоэмболической ЛГ у больных саркоидозом в ряде случаев приходится прибегать к ангиопульмонографии.

Наиболее точным методом диагностики ЛГ является прямое измерение давления в правых камерах сердца, однако показания к катетеризации правых отделов сердца в случае выявления интерстициального заболевания легких в настоящее время ограничены. Существующее руководство Европейского респираторного общества и Европейского общества кардиологов рекомендует ее проводить при необходимости верификации ЛГ в случае планируемой трансплантации легких, включении пациентов в клинические исследования эффективности специфической терапии ЛГ, повторяющихся эпизодах правожелудочковой недостаточности, сомнительных результатах ЭХОКГ при обоснованном предположении о наличии у больного ЛГ [173].

## 1.6. Оценка течения и прогноз саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов течет с различной степенью воспалительной активности и в большинстве случаев исчезает в течение 5 лет. После 5-летнего срока существования ремиссия заболевания маловероятна вследствие развития необратимых фиброзных изменений в легочной паренхиме [11, 25, 77, 173, 200]. В одном из исследований было показано, что у 39% больных через 6 месяцев от момента диагностики саркоидоза наступила спонтанная ремиссия заболевания, и только у 22% пациентов сохранялись показания к патогенетической терапии [136]. При этом наибольшая частота спонтанного выздоровления отмечается при остром течении саркоидоза, в то время как малосимптомное начало болезни, особенно в сочетании с множественными внелегочными проявлениями, указывает на неблагоприятный прогноз. Учитывая склонность саркоидоза к спонтанной ремиссии, многие исследователи не рекомендуют назначать лечение при хорошем самочувствии пациентов и в отсутствии прогностически неблагоприятных симптомов болезни, однако у большинства пациентов предсказать ее течение оказывается невозможным. Выжидательная тактика оказывается целесообразной при высокой вероятности спонтанной ремиссии хорошо переносимого заболевания, тогда как в других случаях такой способ ведения больных не только продлевает существование саркоидоза, но может способствовать его прогрессированию.

Системные ГКС относятся к наиболее эффективным противовоспалительным препаратам, и обычно назначаются при появлении плохо переносимых субъективных симптомов заболевания, признаках выраженной активности системного воспаления и нарушении функции жизненно важных органов. В настоящее время существуют многочисленные рекомендации как

отечественных, так и зарубежных авторов по индивидуализации стероидной терапии саркоидоза, предлагаются различные режимы назначения ГКС и их комбинаций с другими противовоспалительными средствами [5, 8, 9, 19, 91]. Кратковременные курсы стероидной терапии оказываются менее эффективными, чем продолжительное лечение, и обычно пациенту рекомендуется прием препарата в течение года и более [50, 51, 60, 93, 94].

Опыт применения системных ГКС при саркоидозе свидетельствует о различиях в чувствительности пациентов к лечению [9, 19, 62, 93, 91]. В большинстве случаев стероиды достаточно эффективно подавляют симптомы активности воспалительного процесса, однако у ряда пациентов продолжают персистировать рентгенологические и клинические симптомы заболевания. При этом нередко появляются осложнения стероидной терапии. Кроме того, на сегодняшний момент не получено убедительных доказательств влияния кортикостероидов на отдаленный прогноз заболевания [93, 91, 136]. Возможные причины недостаточной эффективности ГКС при саркоидозе остаются предметом дискуссий и продолжают уточняться. Одной из них может оказаться низкая чувствительность клеток-участниц воспалительного процесса к стероидам. Кроме того, у пациентов на фоне текущего воспаления может формироваться легочный фиброз, механизмы развития которого глюкокортикоиды не контролируют [94, 132, 124].

Назначение антималярийных препаратов (хлорохина и гидроксихлорохина) практикуется при хроническом течении саркоидоза, особенно при поражении кожи или гиперкальциурии. В некоторых исследованиях отмечалось, что использование этих препаратов позволяет снизить поддерживающую дозу системных стероидов, однако вопрос о целесообразности их применения и влияния такого лечения на прогноз заболевания нуждается в уточнении [91, 132, 124].

Таким образом, актуальной задачей на сегодняшний день остается поиск факторов, определяющих течение и прогноз саркоидоза. Поскольку саркоидоз относится к системным заболеваниям, разработка прогностических формул затрудняется сложностью комплексной оценки его проявлений. В протоколах наиболее широкомасштабного международного исследования по саркоидозу ACCESS предусматривалась одновременная оценка 14 наиболее часто поражаемых органов и систем: легкие, нервная система, внегрудные лимфоузлы, почки, сердце, кожа, глаза, печень, костный мозг, селезенка, кости и суставы, ЛОР органы, слюнные железы, мышцы. Исследовалось также нарушение обмена кальция [133, 211]. При всех очевидных плюсах мультидисциплинарного подхода к оценке системной патологии в рутинной практике подобный протокол представляется весьма громоздким и трудным для выполнения. В любом случае врач должен стремиться выявить признаки поражения органов и систем и оценить возможные последствия такого поражения. Представляется целесообразным использовать в качестве переменных алгоритма прогноза факторы, имеющие наибольшую значимость для течения и исхода болезни, к которым следует относить результаты оценки активности гранулематозного воспаления, а также параметры, характеризующие динамику течения и тяжесть заболевания [211].

### **1.7. Оценка активности текущего воспаления при саркоидозе**

Под активностью воспаления при саркоидозе понимают наличие клинических или лабораторных проявлений воспалительного процесса, связанного с формированием эпителиоидно-клеточных гранул. Наличие признаков активного гранулематозного воспаления может являться показанием к

назначению патогенетической терапии, поэтому актуальной задачей остается поиск высокочувствительных и специфичных маркеров воспалительной активности при саркоидозе [11, 28, 53].

В едином документе Американского торакального общества, Европейского респираторного общества и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (WASOG) были сформулированы критерии активности саркоидоза [200, 128]. Помимо лабораторных показателей, к ним отнесены синдромы Лефгрена и Хеерфорда, отдельные неспецифические симптомы (повышение температуры, снижение массы тела, слабость), спленомегалия, периферическая лимфаденопатия, признаки патологии миокарда, неврологические симптомы. Проявлением активности текущего гранулематозного процесса также можно считать прогрессирующие рентгенологические (компьютернотомографические) или функциональные нарушения [104, 105].

При бессимптомном течении саркоидоза или при стабильной рентгенологической картине оценку активности воспаления проводят на основании результатов исследования биомаркеров воспаления. Одним из первых биомаркеров, изучавшихся при саркоидозе, оказался С-реактивный протеин, а также амилоид А, которые относятся к острофазовым протеинам воспаления. При малой активности саркоидоза надежность острофазовых показателей оказывается слабой: средние сывороточные концентрации этих маркеров при стабильном и хроническом прогрессирующем течении заболевания почти не различаются [11, 23, 62].

Исследование клеточного состава жидкости БАЛ (жБАЛ) представляется для этой цели более перспективным. Количество лимфоцитов в осадке, превышающее 25% всех клеток, считается признаком воспалительной активности болезни и может свидетельствовать о формировании лимфоцитарного альвеолита. Лимфоцитоз жБАЛ при саркоидозе не всегда

сопровождается рентгенологическими изменениями легочной паренхимы, а также другими признаками активности саркоидоза (например, лимфопенией). Гиперкальциемия и гиперкальциурия выявляется лишь у трети больных с активным течением саркоидоза. Вместе с тем, клиническое значение обычно имеет очень высокая (более 3 ммоль/л) гиперкальциемия [115, 133, 89].

В настоящее время в исследовательских клиниках используются в основном сложные и дорогостоящие методы оценки активности саркоидоза. Чувствительность и надежность их в ряде случаев оказывается высокой. Так, одним из наиболее точных показателей активности гранулематозного процесса оказывается уровень растворимых рецепторов к интерлейкину 2 (sIL2R) в крови. Значение этого показателя коррелирует с количеством и степенью активности Т-лимфоцитов в жБАЛ, следовательно, может косвенно отражать течение саркоидного альвеолита. Вместе с тем, данные об использовании sIL2R в качестве предиктора тяжести течения болезни противоречивы. По сообщениям одних исследователей повышение уровня этих рецепторов в крови прогностически неблагоприятно, в то время как в других работах такой закономерности не отмечено [89, 119, 131, 141].

Эпителиоидные клетки и макрофаги саркоидных гранул синтезируют значительное количество ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), поэтому его уровень в сыворотке крови и жБАЛ отражает общее количество гранул. Однако многочисленные работы показали, что уровень АПФ оказывается менее надежным критерием активности воспаления, чем sIL2R. Это объясняется выраженным полиморфизмом гена, кодирующего фермент, что существенно влияет на его экспрессию. Установлено, что при появлении органной дисфункции уровень АПФ не может использоваться для прогноза течения заболевания [1, 89, 115].

Уровень лизоцима, синтезируемого эпителиоидными клетками при саркоидозе, начинает повышаться в дебюте заболевания, а его продукция клетками «старых» гранулам значительно снижается. Данная закономерность характерна примерно для 30% пациентов, что не позволяет его использовать для мониторинга течения саркоидоза [89].

В эпителиоидных клетках саркоидных гранулам обнаруживают избыточное количество т.н. трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Было показано, что данный фактор подавляет высвобождение цитокинов альвеолярными макрофагами и лимфоцитами, а также участвует в синтезе молекул экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина и коллагена), способствуя формированию легочного фиброза. С полиморфизмом ТФР- $\beta$  связывают различия в интенсивности развития фиброза при саркоидозе, но исследование этого цитокина для клинической практики не рекомендовано [89, 115].

В крови и жБАЛ больных саркоидозом обнаруживается повышение уровня бета-2-микроглобулина, синтезируемого клетками эпителиоидно-клеточных гранулам; при нейросаркоидозе его уровень повышается в цереброспинальной жидкости. Клинического применения данный способ оценки активности саркоидоза не нашел вследствие недостаточно высокой чувствительности и специфичности [89, 141].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) играет важную роль в формировании и поддержании гранулематозного процесса. Основным источником ФНО- $\alpha$  являются альвеолярные макрофаги и активированные Т-клетки, следовательно, повышение его уровня отражает активность начальных фаз иммунопатологического ответа. Высокий уровень ФНО- $\alpha$  и его рецепторов считается одним из маркеров прогрессирования заболевания.

Уровень синтезируемого легочными макрофагами неоптерина возрастает при активном течении саркоидоза под действием интерферона-гамма вместе с sIL2R, однако прогностическая ценность неоптерина также оказывается невысокой [210]. Исследование уровня хитотриазидазы используется для выборочной оценки активности легочных макрофагов. Повышение ее титра возникает примерно у 90% больных с активным течением саркоидоза коррелирует с уровнем sIL2R и интерлейкина (IL)-2 в крови, а также с рентгенологической стадией болезни и признаками легочного фиброза. Уровень хитотриазидазы в жБАЛ повышается у больных с прогрессирующим течением саркоидоза. IL-12 также синтезируется альвеолярными макрофагами. Его количество в сыворотке крови соответствует уровню других маркеров активности, в том числе АПФ и лизоцима [3, 11, 62, 141].

Уровень иммуноглобулинов А и G, компонентов системы комплемента (С3 и С4) в сыворотке крови пациентов с признаками активного течения болезни оказывается ниже, чем при неактивной форме болезни, что связывают с их перераспределением в зону гранулематозного воспаления. Уровень этих показателей в сыворотке крови меняется на фоне стероидной терапии, однако для оценки активности болезни и прогноза ее течения этих данных оказывается недостаточно [64, 70, 89, 115].

Прогностическая значимость повышения в крови и жБАЛ уровня других биологически активных молекул, в частности хемокинов (RANTES, MIG, PARK), таких белков острой фазы воспаления как церулоплазмина, гаптоглобина- $\beta$ ,  $\alpha$ -1 антитрипсина, продуктов оксидативного стресса, гамма-глобулинов, D-димера, эндотелина-1 остается неопределенной и продолжает изучаться [115, 119, 121, 130, 131, 186, 191].

За последние десятилетия исследования патогенеза саркоидоза легких существенно расширили представления о механизмах развития гранулематозного

воспаления и формировании фиброзных поствоспалительных изменений в легочной ткани. Было показано, что процесс фиброобразования определяется персистирующими воспалительными стимулами, которые влияют на продукцию факторов роста и синтез фиброгенных цитокинов. При этом продолжают происходить процессы рекрутирования, пролиферации, дифференцировки и активации различных иммунокомпетентных клеток [64, 191, 192]. Начало воспалительного процесса сопряжено с появлением в легочной интерстиции большого количества CD4+T-клеток, интенсивно синтезирующих множество провоспалительных цитокинов, в том числе гамма-интерферона ( $\gamma$ -ИНФ) и IL-2. Нарушение процессов апоптоза клеток саркоидных гранул приводит к хронизации воспаления и, по-видимому, способствует развитию легочного фиброза [191, 192, 107].

Разработке лабораторных методов диагностики легочного фиброза при саркоидозе уделяется большое внимание. Полученные данные позволяют считать перспективными исследования некоторых маркеров фиброгенеза в жБАЛ и легочных биоптатах, например, N-терминального пептида проколлагена III типа, фибронектина, VEGF (важного фактора роста фибробластов и маркера неангиогенеза). В настоящее время получила распространение концепция о том, что причиной прогрессирования саркоидоза и формирования необратимых изменений при этом заболевании может быть изменение спектра цитокинов, синтезируемых T-хелперами разных типов [163]. Повышение синтеза цитокинов Th1 спектра (в частности интерферона альфа) может знаменовать собой начало активизации профибротических процессов. Обнаружено, что клетки моноцитарно-макрофагальной системы (в частности альвеолярные макрофаги) могут индуцировать дифференцировку T-клеток в Th1, например, за счет синтеза IL-12 и IL-18. Однако оказалось, что сам по себе уровень цитокинов Th1 спектра не является отражением интенсивности и выраженности процесса фиброобразования (в частности, было показано, что значение IL-12

коррелирует с клиническими маркерами активности саркоидоза, но не коррелирует с рентгенологическими стадиями болезни) [115, 186].

Интенсивное изучение патогенеза саркоидоза привело к тому, что только за последние несколько лет стали известны десятки новых биологических маркеров гранулематозного воспаления. Однако, как оказалось, ни один из них не может рассматриваться в качестве единственного универсального критерия активности саркоидоза либо предиктора его прогрессирующего течения. Возможно, что такого маркера, который бы отражал все этапы развития эпителиоидно-клеточного воспаления, не существует. В этой связи представляется целесообразным исследование содержания в крови спектра цитокинов, участвующих в патогенезе этого заболевания, и оценки его изменений в ходе лечения или при естественном течении болезни. В последние годы все большую популярность приобретает метод мультиплексного анализа, который позволяет проводить одновременную оценку уровней множества цитокинов в одном образце [49, 150]. Его использование при саркоидозе может быть полезным для выявления тенденций в течении иммунопатологического процесса и проведения обоснованной патогенетической терапии.

### **1.8. Роль клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе саркоидоза**

В настоящее время важную роль в инициации, формировании и поддержании хронической воспалительной реакции при саркоидозе отводят клеткам системы мононуклеарных фагоцитов, в частности, моноцитам и образующимся из них макрофагам [150, 98, 204, 121, 185, 204]. Проведенные исследования показали, что циркулирующие моноциты больных саркоидозом

имеют отличительные особенности по сравнению с моноцитами здоровых людей, в частности, могут экспрессировать большее количество молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1), молекул межклеточной адгезии (ICAM), АПФ и обладают повышенной способностью к формированию многоядерных гигантских клеток под действием факторов воспаления, таких как  $\gamma$ -ИНФ, IL-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Увеличение синтетической активности циркулирующих моноцитов при саркоидозе проявляется, в частности, экспрессией молекул VLA-1 и  $\beta$ 2- интегрина, повышающих их способность к адгезии и последующему рекрутированию в интерстициальную ткань [115, 105, 130, 141, 191].

Было установлено, что субпопуляции циркулирующих моноцитов у больных саркоидозом, несущие CD14 и CD16, обладают высоким провоспалительным потенциалом вследствие экспрессии большего количества провоспалительных молекул, но меньшего количества противовоспалительного цитокина IL-10. Эти клетки составляют примерно десятую часть всех циркулирующих моноцитов, однако их количество значительно возрастает в активную фазу болезни [115, 130, 141, 185].

При саркоидозе легких увеличение притока моноцитов из периферической крови в легочную ткань отмечается еще до стадии образования гранулём, что сопровождается морфологической картиной альвеолита [80]. Локализующиеся в легочном интерстиции зрелые мононуклеарные клетки характеризует значительная степень функциональной активности. Изучение механизмов хронизации гранулематозного воспаления при саркоидозе позволило сделать вывод о том, что длительное прогрессирующее его течение связано с накоплением мононуклеарных фагоцитов в пораженных тканях вследствие увеличения их миграции из кровотока, местной пролиферации при значительном

замедлении процессов апоптоза [54, 80, 98, 107]. Длительному и прогрессирующему течению саркоидоза способствует нарушение экспрессии циркулирующими моноцитами генов, ответственных за апоптоз, что продлевает время «активного» существования клеток. Вероятно, что такие нарушения имеют чаще врожденный характер, но могут возникать и под влиянием внешних факторов [70, 64, 75].

Альвеолярные макрофаги относятся к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы, являются антигенпрезентирующими и синтезируют большое количество различных провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6,  $\gamma$ -ИНФ, GM-CSF и др.) [81]. Обнаружено, что продукция супероксидных анионов и протеаз альвеолярными макрофагами, наряду с нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками, может вызвать повреждение базальной мембраны альвеол, что приводит к рекрутированию фибробластов и эпителиальных клеток в альвеолярное пространство. Этому способствует действие местных хемокинов, факторов коагуляции и фибринолиза, а также матриксных протеинов (коллагена, фибронектина, эластина, ламинина и др.). Синтез альвеолярными макрофагами различных факторов роста (в первую очередь трансформирующего фактора роста- $\beta$ , а также тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1) усиливает как пролиферацию фибробластов, так и синтез этими клетками коллагена [109, 115, 106, 146].

При саркоидозе количество альвеолярных макрофагов в легочной ткани увеличивается вследствие усиления их притока, а также в результате местной пролиферации. Этому способствуют факторы хемокинеза и роста, выделяемые эпителиоидными клетками, а также макрофагами и лимфоцитами, находящимися в легочном интерстиции [54, 80, 98, 107]. Антигенпрезентирующая способность альвеолярных макрофагов при активном течении саркоидоза повышается, плотность молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на их

мембране увеличивается, возрастает также и число секретируемых молекул адгезии (ICAM-1), корецепторных молекул, что позволяет этим клеткам активно взаимодействовать с Т-лимфоцитами [115, 121, 160, 185].

При саркоидозе альвеолярные макрофаги синтезируют повышенное количество провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, ФНО-альфа,  $\gamma$ -ИНФ, GM-CSF), различных хемокинов (в частности, протеина хемотаксиса моноцитов-1, макрофагального воспалительного протеина-1 $\alpha$  и 1 $\beta$ , RANTES, МВП-3 $\beta$ /CCL19), способствуя рекрутированию в легочную ткань Т-лимфоцитов хелперов и других иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании эпителиоидно-клеточных гранул [80, 191, 204, 206].

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами неоптерин (дериват птеридина) способен активировать в клетках- участницах воспалительного процесса ядерный фактор каппа-B, что усиливает в них процессы транскрипции различных провоспалительных цитокинов. Повышение неоптерина в периферической крови и жидкости БАЛ обнаруживают не только при саркоидозе, но и при других интерстициальных заболеваниях легких [210]. Количество синтезируемого неоптерина коррелирует с другими параметрами активности воспаления, в том числе со способностью макрофагов к высвобождению активных радикалов кислорода, а кроме того - с рентгенологической стадией саркоидоза [210]. Концентрация неоптерина в жБАЛ оказывается достоверно выше при активном течении саркоидоза, чем при неактивном. На фоне стероидной терапии уменьшение клинических симптомов болезни сопровождается снижением уровня неоптерина [210].

При саркоидозе альвеолярные макрофаги обнаруживают способность к неконтролируемому синтезу 1-альфа-гидроксилазы (в норме она вырабатывается в почках), метаболизирующей 25-гидроксивитаминD<sub>3</sub> в 1,25[ОН]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, что способствует гиперкальциемии и может приводить к нефролитиазу [62]. Реакция

1-альфа-гидроксилирования стимулируется  $\gamma$ -ИНФ и угнетается ГКС [115]. Была выявлена способность синтезируемого альвеолярными макрофагами  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$  подавлять активность Т-лимфоцитов, ограничивать пролиферацию Т-хелперов и продукцию IL-2 [62, 80, 81, 115].

Альвеолярные макрофаги экспрессируют молекулы костимуляции CD80, что приводит к активации Th1 типа с преобладающим синтезом этими клетками  $\gamma$ -ИНФ [115, 137]. В эпителиоидных и гигантских многоядерных клетках саркоидных гранулем, также относящихся к моноцитарно-макрофагальной системе, существенно увеличен уровень экспрессии субъединиц IL-27, что также способствует смещению равновесия в сторону Th1 клеток [115, 137].

Помимо возможности оценки течения воспалительного процесса, привлекательность изучения клеток моноцитарно-макрофагальной системы при саркоидозе обусловлена и тем, что эти клетки являются мишенями для ГКС вследствие наличия у них специфических стероидных рецепторов [150, 160]. Поскольку эффективность стероидов при саркоидозе и его исход может зависеть от чувствительности моноцитов к ГКС, исследование реакции клеток на глюкокортикоиды *in vitro* целесообразно при прогнозировании течения заболевания у конкретного пациента.

Метод лазерной компьютерной интерферометрии является относительно новым методом исследования живых нефиксированных клеток крови, позволяющим получить их морфофункциональные характеристики и оценивать влияние на них различных экзогенных факторов. Изменение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов после инкубации с ГКС *in vitro* приводит к изменению их «фазового портрета» в зависимости от чувствительности клеток к препарату. Данный метод может оказаться полезным для выявления причин гормонорезистентности больных саркоидозом, а также использоваться для решения прогностических задач [14].

### 1.9. Морфологическая оценка легочного фиброза при саркоидозе

На сегодняшний день исследование биоптатов легочной ткани остается наиболее простым и чувствительным способом выявления легочного фиброза; его гистологические признаки появляются намного раньше, чем рентгенологические (компьютернотомографические) [21, 187]. Возникновение у больных с легочной диссеминацией рентгенологических симптомов легочного фиброза ставит необходимость биопсии под сомнение, поскольку в этом случае изменения в легочной ткани могут оказаться неспецифичными, а опасность операционных осложнений существенно увеличивается. Поэтому морфологическую диагностику интерстициальных заболеваний легких, в том числе и саркоидоза, необходимо проводить до появления очевидных симптомов легочного фиброза на КТ. Помимо морфологической характеристики гранулематозного воспаления, при исследовании биоптата можно оценить степень легочного фиброза по шкале Ashcroft. При этом выделяют 0 стадию (отсутствие признаков фиброза) и 8 последовательных стадий фиброзных изменений [85].

Разработка способов ранней диагностики легочного фиброза при диффузных интерстициальных заболеваниях легких (ДИЗЛ) имеет значительные перспективы в связи с появившимися данными о возможности терапевтического воздействия на механизмы его формирования [99, 180]. Подтверждается предположение о том, что раннее начало патогенетической терапии наиболее эффективно препятствует развитию этого процесса [99, 141, 213]. Известно, что при различных интерстициальных заболеваниях легких частота и скорость развития легочного фиброза существенно различаются. Так, при саркоидозе в большинстве случаев отмечается благоприятное течение заболевания и склонность к спонтанному выздоровлению, однако при поражении легких

примерно у 5% пациентов появляются и постепенно нарастают фиброзные изменения [7, 8]. Для идиопатического легочного фиброза характерно быстро прогрессирующее течение, сопровождающееся развитием выраженного фиброза, несмотря на лечение (в среднем медиана выживаемости больных составляет 3-5 лет), а у больных неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) фиброзные изменения оказываются менее выраженными и возникают преимущественно на поздних стадиях заболевания [169, 176, 187, 195].

Механизмы развития легочного фиброза изучены недостаточно подробно. Интенсивность фиброзообразования определяется функциональной активностью тканевых фибробластов и миофибробластов, синтезирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса, основным из которых оказывается коллаген. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что появление в легочной ткани миофибробластических фокусов может расцениваться как прогностически неблагоприятный фактор [146].

Появление легочной гипертензии при различных ДИЗЛ часто, но не всегда, сопутствует легочному фиброзу и независимо от его выраженности ухудшает прогноз заболевания [92, 173]. Одним из морфологических проявлений гипертензии малого круга является гипертрофия мышечного слоя легочных артерий, что сопровождается увеличением толщины их стенок и последующим развитием миоэластофиброза. Выявление признаков легочной гипертензии в биоптатах легочной ткани может служить дополнительным прогностическим критерием заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день актуальной научной и практической задачей является выявление прогностически значимых факторов саркоидоза, что позволило бы выделить группу пациентов с риском неблагоприятного исхода болезни и предупредить его своевременным назначением адекватной патогенетической терапии. В этой связи представляется важным разработка

объективного метода слежения за течением саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов с использованием данных оценки его воспалительной активности, а также рентгенологических, функциональных и морфологических характеристик болезни. Решению этих задач посвящена данная работа.

## Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучались жалобы больных, анамнез болезни, оценивались возраст больных в дебюте заболевания, длительность болезни, особенности ее дебюта и динамика течения, наличие профессиональных вредностей, физикальный статус пациента и статус курения. В план обследования входили клинический анализ крови, определение общего белка и белковых фракций плазмы крови, билирубина, глюкозы, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего и ионизированного кальция, фибриногена, креатинфосфокиназы, ЛДГ, а также общий анализ мочи. При наличии продуктивного кашля проводили общий анализ мокроты, посев мокроты на флору и определение ее чувствительности к антибиотикам. Оценка выраженности одышки и послеоперационной боли проводилась пациентами самостоятельно. Степень выраженности одышки выражалась в баллах от 0 (нет одышки) до 10 (одышка в покое), что соответствовало значениям модифицированной шкалы Борга [214], а интенсивность послеоперационной боли - в баллах от 0 (нет боли) до 10 (очень сильная боль).

### 2.1. Методы иммунологического исследования сыворотки крови

Проводилось исследование исходных концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах Bender Med Systems, а также уровня неоптерина на наборах IBL (Австрия), LOT 65769047, 68238023, 67256016, 70603022, 71074016, 130228, соответственно. Количество определяемых значений составляло 96.

Предел чувствительности измерения ИЛ-2 – 0.1 пг/мл, ИЛ-4 – 0.2 пг/мл, ИЛ-8 и ИЛ-18 – 9.2 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 2.3 пг/мл, для неоптерина – 0.7 ммоль/л.

При наличии у больных признаков выраженного легочного фиброза концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли с использованием технологии «xMAP» (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США). Использовались наборы “Bio-Plex Pro<sup>TM</sup> Human Cytokine Standard Group I 27-Plex” (Bio-Rad, США). Количество определяемых значений для анализатора BioPlex-200 составляло 27, пределы чувствительности метода – 0,7-77755 (пг/мл). Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70 °С.

## **2.2. Оценка состояния моноцитов периферической крови методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии**

Для проведения исследования использовался фазово-интерференционный микроскоп, разработанный на базе отечественного компьютерного лазерного фазово-интерференционного микроскопа “Цитоскан” (МГИРЭА, Москва), представляющего собой модифицированный микроинтерферометр Линника. В качестве источника когерентного излучения использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны  $\lambda=632$  нм. В работе использовался объектив 30X, увеличение 5000X. Точность измерения составляла по высоте 0,5 нм, по полю – 20,0 нм. Минимальный размер пиксела составлял 3 нм.

Периферическую кровь в количестве 4–5 мл брали из локтевой вены, стабилизировали гепарином в концентрации 25 ЕД на 1 мл. Мононуклеары выделяли методом Воуит на градиенте плотности  $\rho=1,077$  г/см<sup>3</sup> Ficoll-Paque (производство Amersham Biosciences, Швеция). По факту наличия способности

клеток к адгезии к пластику производили разделение лимфоцитов и моноцитов. Взвесью моноцитов заполняли камеру Горяева с зеркальным напылением рабочей поверхности. Съемку изучаемых цитообъектов проводили после 3-5 минутного интервала, необходимого для оседания клеток. Объем выборки составлял от 50 до 100 клеток. Время сканирования одного цитообъекта не превышало 12 секунд.

Проводили измерения параметров до и после инкубации клеток с преднизолоном в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л в течение 1 часа *in vitro*. Размерные параметры (фазовая высота, фазовый диаметр, фазовый объем клетки) автоматически записывались для последующей статистической обработки. Данные документировались в виде топограмм, 3D-изображения, изображения профиля клетки, а также гистограммы распределения фазовых высот (рис.1). Проводился расчёт морфометрических показателей отдельных клеток и интегральный анализ клеточной популяции по указанным размерным признакам с построением моноцитогамм.

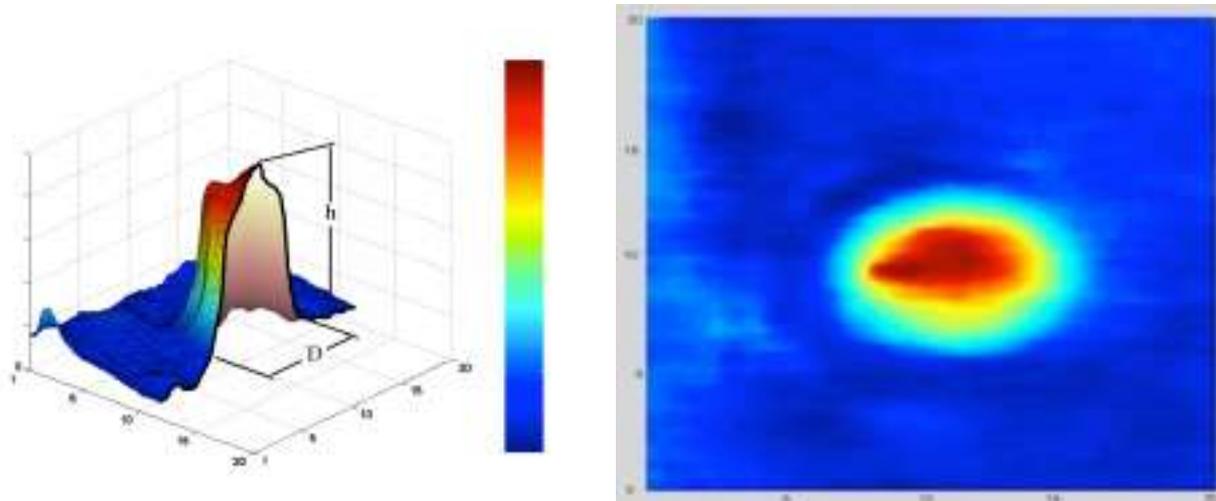


Рисунок 1. Слева: трехмерное изображение «фазово-интерференционного образа» моноцита, полученное при помощи лазерной компьютерной фазовой морфометрии (D- фазовый диаметр, h - фазовая высота клетки). Справа: проекция «фазово-интерференционного образа» моноцита на горизонтальную плоскость.

Разные цвета соответствуют определенной величине фазовой высоты клетки

### 2.3. Функциональные и рентгенологические методы исследования

Электрокардиография выполнялась прибором Cardiostst-3T (Siemens-ELEMA, Германия) в двенадцати стандартных отведениях. Трансторакальную эхокардиографию проводили с использованием диагностической ультразвуковой системы iE33 производства Philips (США) по стандартному протоколу в В- и М-режимах с использованием доплеровского метода (система Vivid 7, США).

Состояние функции внешнего дыхания изучали методами спирометрии и общей плетизмографии и с использованием аппаратов «BODYTEST» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Исследование проводили по общепринятой методике, включающей пробу с М-холинолитиком (ипратропиум бромидом в дозе 0,08 мг) и бета2-агонистом (альбутеролом в дозе 0,4 мг) для оценки обратимости функциональных параметров дыхания. Исследование диффузионной способности легких (Dlco) проводилось методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и осуществлялось с использованием мультигазового анализатора «быстрого ответа» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Результат выражался в процентах должной величины.

В качестве дополнительного функционального параметра оценивали значение сатурации крови кислородом SpO<sub>2</sub> в покое и при нагрузке во время выполнения 6-минутного теста с ходьбой по общепринятой методике. Для последующего анализа использовались значения SpO<sub>2</sub> до и во время нагрузки.

Рентгенологические методы обследования включали рентгенографию (использовалась рентгенологическая установка Diagnost 56, Philips) во фронтальной проекции, а при необходимости - в боковых проекциях. Компьютерная томография высокого разрешения проводилась при помощи компьютерного томографа Brilliance CT, модель Brilliance 16 slices, Philips

(США). Протокол описания изменений легочной ткани при КТ включал оценку нефиброзных (узелки, очаги большого диаметра и консолидации, утолщение перибронховаскулярного интерстиция, ретикулярные затемнения, «матовое стекло») и фиброзных (нарушение архитектоники легочной паренхимы, «сотовое легкое») паттернов.

#### **2.4. Оценка степени «пневматизации» легочной паренхимы**

Исследование степени «пневматизации» легочной паренхимы проводилось на мультиспиральных компьютерных томографах Brilliance CT и Somatom Emotion CT по стандартной программе. Также использовались данные РКТ исследований грудной клетки, выполненных на других компьютерных томографах: аксиальные нативные срезы, архивированные на CD в формате Dicom 3. Массив данных загружался в автоматизированное приложение «Lung Emphysema», установленное на рабочей станции Brilliance CT, обеспечивающее возможность количественного и объемного измерения состояния пневматизации легочной ткани и отображения ее распределения. Значение минимального количества вокселей воздуха было установлено на 0. В качестве порогового принималось значение оптической плотности -700 едН. Результаты представлялись в виде таблицы и графиков. В таблице объемного измерения приводился объем каждого легкого, трахеи, общий объем, определяющийся суммированием вокселей с вычитанием минимальных вокселей воздуха. В окне Ratio представлялось значение, соответствующее процентам от общего объема нормальной и аномально пневматизированной ткани. Также оценивалось графическое представление значений вокселей для параметров Total lung, Right lung, Left lung.

## **2.5. Оценка согласованности экспертных мнений при интерпретации компьютернотомографической картины больных саркоидозом легких**

Степень согласованности независимых мнений экспертов (специалистов по рентген-компьютерной диагностике) при анализе результатов КТ больных саркоидозом легких рассчитывалась по коэффициенту конкордации Кендалла от 1 (полное согласие) до 0 (полное несогласие). Значение каппа более 0.8 отражало высокую степень согласованности независимых мнений [209, 122]. Трех экспертам было предложено дать балльную оценку найденных патологических изменений легочной паренхимы 15 больных саркоидозом легких в трех компьютернотомографических «срезах»: на уровне дуги аорты, на уровне карины и несколько выше правого купола диафрагмы. Варианты затемнений легочной паренхимы были сгруппированы в следующие паттерны: узелковые затемнения, «матовое стекло», консолидации, ретикулярные затемнения, утолщение перибронховаскулярного интерстиция. Кроме этого выделяли «нарушение легочной архитектоники», к которому относили смещение бронха или междолевой щели. Первые 4 паттерна оценивались в баллах от 0 до 6 в каждом из трех «срезов» в зависимости от занимаемой им площади (1 балл - 25%, 2 балла - между 25 и 50%, 3 балла - более 50% площади одного легкого в одном «срезе»). Для двух последних паттернов система оценки была иной: утолщение перибронховаскулярного интерстиция на 1 диаметр сопровождающего бронха оценивалась в 1 балл, на 2 диаметра – в 2 балла и т.д., а нарушение легочной архитектоники было разделено на незначительное (1 балл) умеренное (2 балла) и выраженное (3 балла) (рис. 2, 3, 4). Оценка согласованности мнений трех независимых экспертов проводилась при помощи расчета коэффициента конкордации Кендалла (W) по каждому из выделенных КТ паттернов с определением его значимости (p).

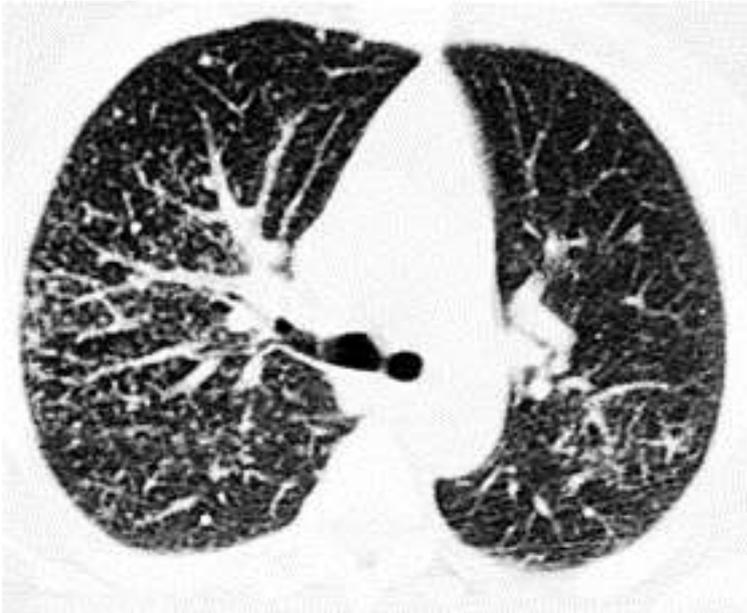


Рисунок 2. КТ больного с саркоидозом легких с преобладанием паттерна узелковых затемнений



Рисунок 3. КТ больного с саркоидозом легких с преобладанием паттернов узелковых, ретикулярных затемнений и «матового стекла»



Рисунок 4. КТ больного с саркоидозом легких с преобладанием нарушения архитектоники легочной паренхимы

## 2.6. Методы инвазивного исследования

Трансбронхиальную фибробронхоскопическую биопсию и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) выполняли по стандартной методике при помощи фибробронхоскопа BF-10 (Olympus, Япония) с диаметром биопсийного канала 6 мм. Бронхиальное дерево осматривалось до устьев сегментарных бронхов. Для получения БАЛ проводили повторные инстилляциии физиологического раствора комнатной температуры в заранее выбранные при оценке результатов КТ сегменты одного легкого с последующей эксфузией жидкости в силиконовый флакон. Общее количество инстиллируемого физиологического раствора составляло 100-150 мл. Для получения центрифугата жидкости БАЛ использовалась центрифуга (Shandon Products, Cheshire, Англия). Клеточный осадок окрашивался по Романовскому – Гимзе для последующего цитологического исследования. Количество клеток в цитограмме БАЛ выражали в

процентном отношении и сравнивали с показателями здоровых некурящих взрослых пациентов (табл.1).

Таблица 1.

Нормальные показатели цитограммы в 1-й и 2-й порциях жидкости бронхоальвеолярного лаважа у взрослых, Me[Q10;Q90].

Клетки цитограммы	В 1-й порции	Во 2-й порции
макрофаги	85.0 [61.2; 95.3] %	85.4[65.3; 95.4]%
лимфоциты	5.2 [1.1; 21.6] %	11.7[3.0; 32.4]%
нейтрофилы	4.9 [1.1; 25.9]%	1.3 [0.2; 4.3]%
эозинофилы	0.2[0-7.6]%	0.3[0.1; 3.5]%
базофилы	0[0; 0.3]%	0[0-0.2]%
плазматические клетки	0	0

При проведении трансбронхиальной биопсии брали от 1 до 6 биоптатов. Диагноз саркоидоза считался подтвержденным при обнаружении в ткани легочной паренхимы типичной саркоидной гранулемы (рис. 5).

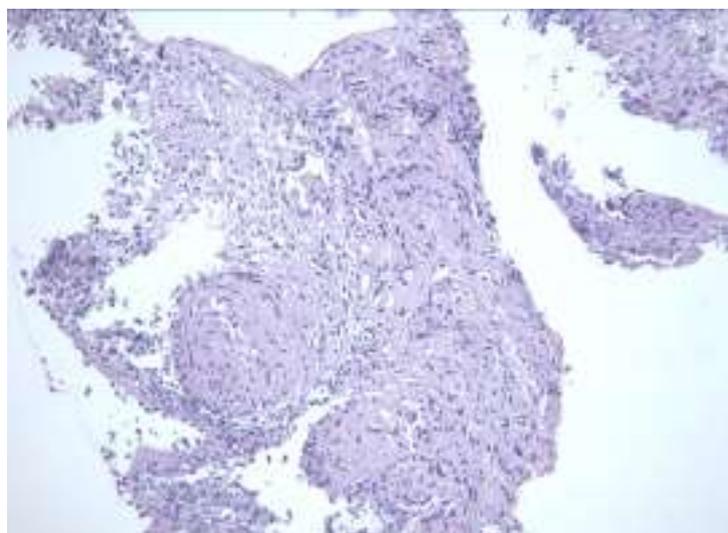


Рисунок 5. Саркоидные гранулемы в биоптате легочной ткани, полученной при трансбронхиальной биопсии. Окраска гематоксилин-эозином

Биопсию легкого и/или внутригрудного лимфоузла (левой парааортальной или правой верхней паратрахеальной групп) проводили методом открытой биопсии или VATБ с применением общей анестезии и использованием двупросветной интубационной трубки. Сторону для выполнения оперативного доступа выбирали на основании рентгенологических данных, учитывая локализацию увеличенных лимфоузлов средостения и изменений в легочной паренхиме. Открытая биопсия осуществлялась по общепринятой методике, а VATБ проводили с использованием видеоэндоскопической аппаратуры Karl Storz трехпортовым способом в положении больного лежа на противоположном операции боку, либо двухпортовым способом в положении пациента лежа на спине с разведенными руками (рис. 6).



Рисунок 6. Видеоассистированная торакоскопическая биопсия внутригрудного лимфоузла (двухпортовый метод)

Диаметр портов для трехпортовой VATБ составлял 10.0 или 12.0 мм, для двухпортовой - 5 мм. Во время операции использовались инструменты, соответствующие диаметру торакопортов.

## 2.7. Методы морфологического исследования

Материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина при pH 7.4, заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону для последующей визуализации.

Оценку легочного фиброза проводили по шкале Ashcroft [85] при морфологическом исследовании биоптатов легочной ткани, окрашенных по Ван-Гизону (пикрофуксином и фуксилином) с целью выявления коллагеновых и эластических волокон в биоптатах легочной ткани и выражали в баллах от 1 до 8. Выделяли умеренный (соответствующий 1-3 степени) и выраженный (соответствующий 4-8 степени шкалы Ashcroft) легочный фиброз. Оценку проводили при наличии фиброзных изменений на площади более половины от всей площади просматриваемого поля. Области, занятые преимущественно крупными сосудами или бронхами, не оценивали. Организованный экссудат трактовали как фиброз (табл.2).

Таблица 2.

Градация морфологических проявлений легочного фиброза по шкале Ashcroft

Степень фиброза	Морфологические проявления
0	Нормальная легочная ткань
1	Минимальное утолщение межальвеолярных перегородок или стенок бронхиол
2	Сочетание признаков 1 и 3 степени легочного фиброза
3	Умеренное утолщение межальвеолярных перегородок или стенок бронхиол без очевидного нарушения легочной архитектоники

4	Сочетание признаков 3 и 5 степени легочного фиброза
5	Очевидные фиброзные изменения с нарушением нормальной легочной структуры, фиброзными тяжами или небольшими по размеру фиброзными полями
6	Сочетание признаков 5 и 7 степени легочного фиброза
7	Выраженные изменения легочной структуры с фиброзными полями большого размера; в эту же категорию относятся изменения по типу «сотового легкого»
8	Тотальная облитерация поля фиброзной тканью

В окрашенных по Ван-Гизону биоптатах легочной ткани проводили морфометрию стенок легочных артерий малого калибра. Используя возможности компьютерных программ Photoshop CSS и Image G оценивали толщину стенок сосудов диаметром 100-400 мкм. Аналоговое изображение при увеличении (x400) переводили в цифровой формат. Рассчитывали площадь поперечного среза стенки каждого сосуда  $S$  по формуле  $(S_2 - S_1)$ , где  $S_2$ - общая площадь поперечного среза сосуда, отграниченная наружной эластической мембраной, а  $S_1$ - площадь его просвета, измеренная по внутренней эластической мембране (рис.7).



Рисунок 7. Неспецифическая интерстициальная пневмония. Окраска по Ван-Гизон (x 400). Внутренняя и наружная эластические мембраны легочной артерии малого калибра

Для нивелирования влияния диаметра сосудов на эти параметры вычисляли значение  $P$ , представляющее величину, которую занимает площадь стенки сосуда  $S$  от общей площади поперечного среза сосуда  $S_2$  по формуле:  $P=S/S_2$ . Количество измеренных значений  $P$  сосудов составляло от 10 до 35 на пациента. Производили ранжирование значений  $P$ , после чего определяли индивидуальную максимальную ( $P_{\max}$ ), минимальную ( $P_{\min}$ ), среднюю ( $P_{\text{среднее}}$ ) его величину, а также его медиану, верхнюю и нижнюю квартиль ( $P_{\text{Me}}$ ,  $P_{Q25}$ ,  $P_{Q75}$ ). Кроме этого, вычисляли частоту встречаемости значений  $P$  в интервалах от 0.1 до 1.0 (с шагом интервала 0.1) у каждого пациента, после чего определяли наилучшие для разделения групп больных характеристики параметра  $P$ .

## **2.8. Иммуногистохимическое исследование биоптатов легочной ткани**

Полученную легочную ткань фиксировали в 10% забуференном формалине при pH 7.4, затем проводили по батарее спиртов и ксилолов, после чего заливали в парафин по стандартной методике. Использовали парафин с температурой плавления 54°C. Затем, с помощью одноразовых лезвий марки R35 готовили серийные парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм и наносили их на стекла с адгезивным покрытием. Проводили термическую обработку срезов в аппарате PT Modul при погружении их в среду Retrieval (pH 6.0) на 20 минут при 98°C с целью депарафинизации и восстановления антигенных детерминант ткани. Затем срезы охлаждали, отмывали в фосфатном буфере, подсушивали и наносили первичные антитела, инкубация с которыми составляла 30 минут при комнатной температуре. Использовались позитивные и негативные иммунные и неиммунные сыворотки.

Срезы отмывались в буфере, подсушивали, затем на них наносили универсальный LSAB System kit (фирмы DAKO, Дания). На срезы на 30 минут наносились вторичные антитела, которые затем промывались забуференным формалином и просушивались, затем еще на 30 минут на них наносился пероксидазный комплекс. После каждой инкубации срезы тщательно отмывали и для визуализации реакции на них наносили DAB+ (3,3-диаминобензидин) фирмы DAKO, что позволяло получить специфическую коричневую окраску. Интенсивность ИГХ реакции в каждом препарате контролировалась под микроскопом: после достижения необходимой интенсивности окрашивания срезы отмывали в дистиллированной воде, затем в течение 2-5 минут докрашивали гематоксилином Майера и снова промывали, а затем погружали в проточную воду. После того, как срезы приобретали голубой оттенок, стекла извлекали, обезвоживали в батарее спиртов и ксилолов по стандартной схеме, заключали в балзам и исследовали под микроскопом. Для этого использовался биологический микроскоп Leica DM 1000 (Германия).

Количество миофибробластов в легочной ткани оценивали в каждом из 10 репрезентативных полей зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$  после окраски биоптатов на  $\alpha$ -гладкомышечный актин (SMA), рассчитывая медиану числа SMA-позитивных клеток в легочной ткани [166]. Результат выражали в баллах, согласно следующему правилу: 0 баллов - отсутствие экспрессии SMA, 1 балл - наличие от 1 до 15 SMA-позитивных клеток в межальвеолярном интерстиции, 2 балла - наличие от 16 до 50 SMA-позитивных клеток или образование их одиночных скоплений в межальвеолярном интерстиции, 3 балла - наличие более 50 SMA-позитивных клеток или их множественные скопления в легочной ткани либо пролиферация гладкомышечных волокон (рис. 8, 9).

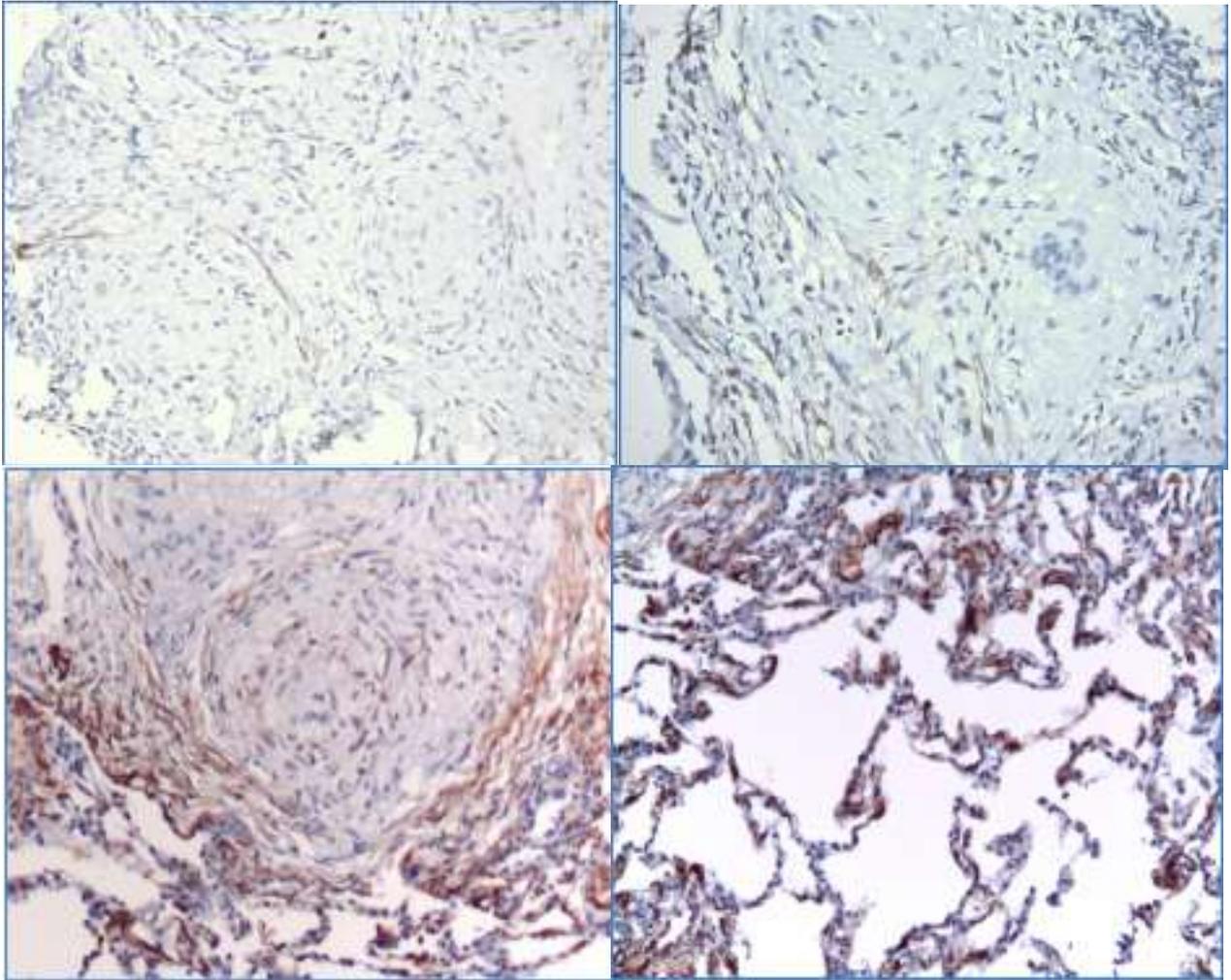


Рисунок 8. Саркоидоз легких. Окраска биоптатов легочной ткани на гладкомышечный актин (SMA) (x200): А - незначительная (1 балл) экспрессия SMA в саркоидных гранулемах; В - умеренная (2 балла) экспрессия SMA по периферии саркоидных гранул (1) и в межальвеолярных перегородках (2); С- Выраженная (3 балла) экспрессия SMA в межальвеолярных перегородках и по периферии саркоидных гранул, D - Выраженная (3 балла) экспрессия SMA преимущественно в межальвеолярных перегородках

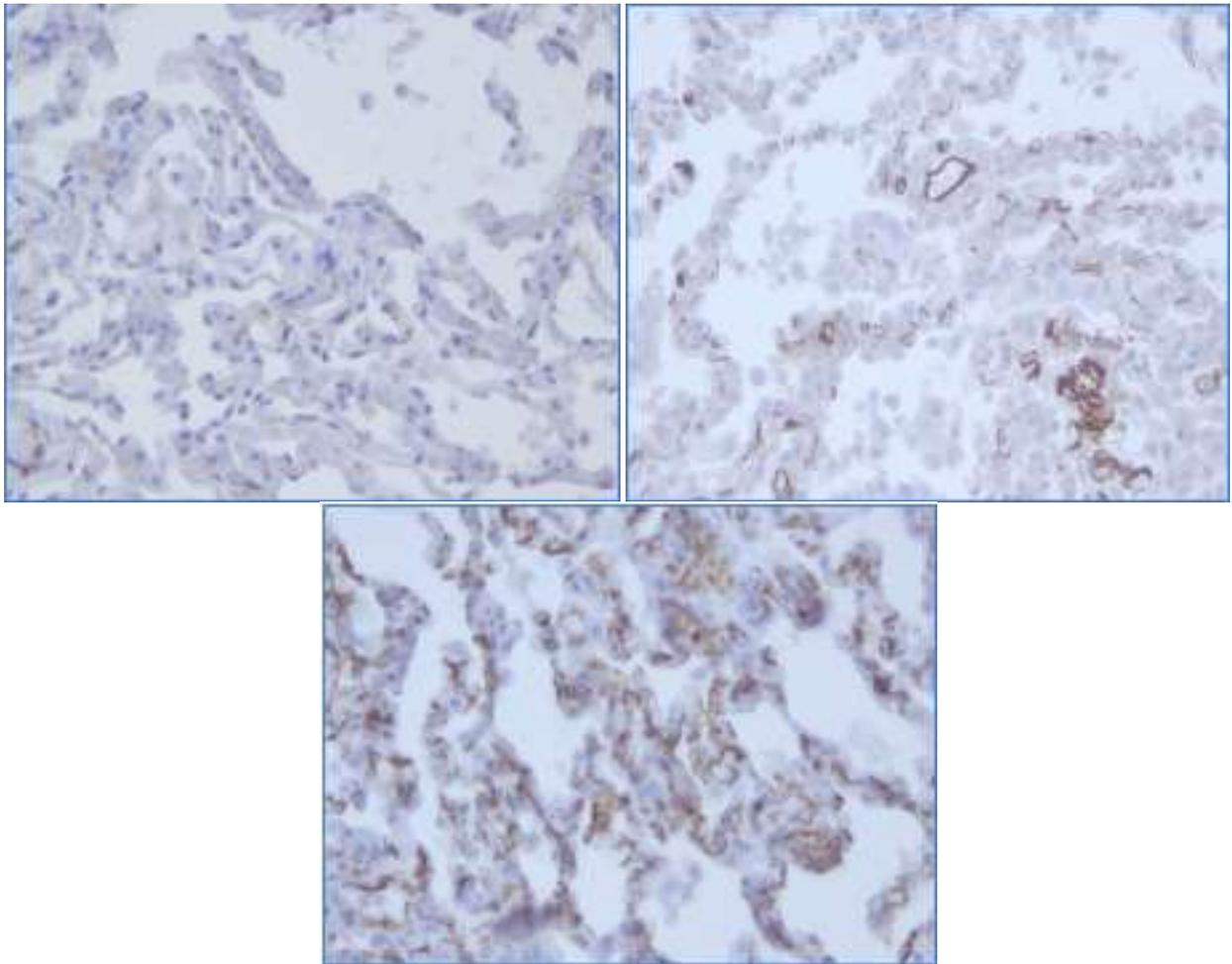


Рисунок 9. Неспецифическая интерстициальная пневмония.

Иммунопероксидазная реакция с DAB на парафиновых срезах (x 400): А - слабая (1 балл) экспрессия SMA в легочном интерстиции (единичные миофибробласты); В- умеренная (2 балла) экспрессия SMA в легочном интерстиции; С- выраженная (3 балла) экспрессия SMA в легочном интерстиции

## 2.9. Статистический анализ полученных данных

Выбор центральных характеристик исследуемых количественных данных осуществляли после изучения формы их распределения и сравнения с распределением Гаусса по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее значение показателя и его ошибку, пределы колебаний, а

также медианы и квартили (для показателей с распределением отличным от распределения Гаусса). При сравнениях средних значений (медиан) рассчитывали точное значение уровня значимости  $p$  с помощью специальных тестов с поправкой на множественность сравнений (test Scheffe для параметрических данных либо Kruskal-Wallis ANOVA для непараметрических данных). Различия считали достоверными при значении  $p < 0.05$ .

При сравнении параметрических данных до и после лечения достоверность  $p$  рассчитывали с помощью t-test для связанных выборок, для непараметрических данных - Wilcoxon test для связанных выборок, а также Friedman ANOVA. Для анализа качественных признаков до и после лечения применяли тест Mc-Nemar. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты качественных и ординальных признаков. Оценку различий частот в группах проводили непараметрическим критерием  $\chi^2$ , для малых выборок - точным критерием Фишера. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции Spearman, а также значимость его отличия от нуля.

Для анализа согласованности оценок экспертов, выраженных в баллах, рассчитывали коэффициент конкордации Кендалла и значимость его отличия от нуля, а также каппа-статистику.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GCP “Статистические принципы для клинических исследований” (1998 г.).

Все вычисления проводили с помощью математических пакетов «Статистика» и SPSS на персональном компьютере.

### Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

К исследованию было привлечено 187 больных (71 мужчина и 116 женщин в возрасте от 18 до 77 лет, средний возраст  $46.5 \pm 12.1$  лет) с выявленными рентгенологическими изменениями в виде двусторонней прикорневой лимфаденопатии и/или различных двусторонних изменений легочного рисунка (синдрома «легочной диссеминации»). Таким образом, большинство пациентов составляли женщины в возрасте 41-50 лет (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение больных саркоидозом по возрасту и полу

	Возрастной диапазон (годы)				
	18 - 30	31-40	41-50	51-60	61-69
мужчины	26	12	6	4	0
женщины	15	28	53	35	8

14 больных курили на момент обследования, 28 пациентов курили в прошлом. На основании рентгенологических данных у 60 больных из этой группы (32.1%) были обнаружены признаки I-й рентгенологической стадии саркоидоза по классификации Scadding, у 98 пациентов (52.4%) выявлялись симптомы II-й стадии, у 24 пациентов (12.8%) - III-й, а у 5 больных (2.7%) - IV –й стадии болезни (рис. 10).

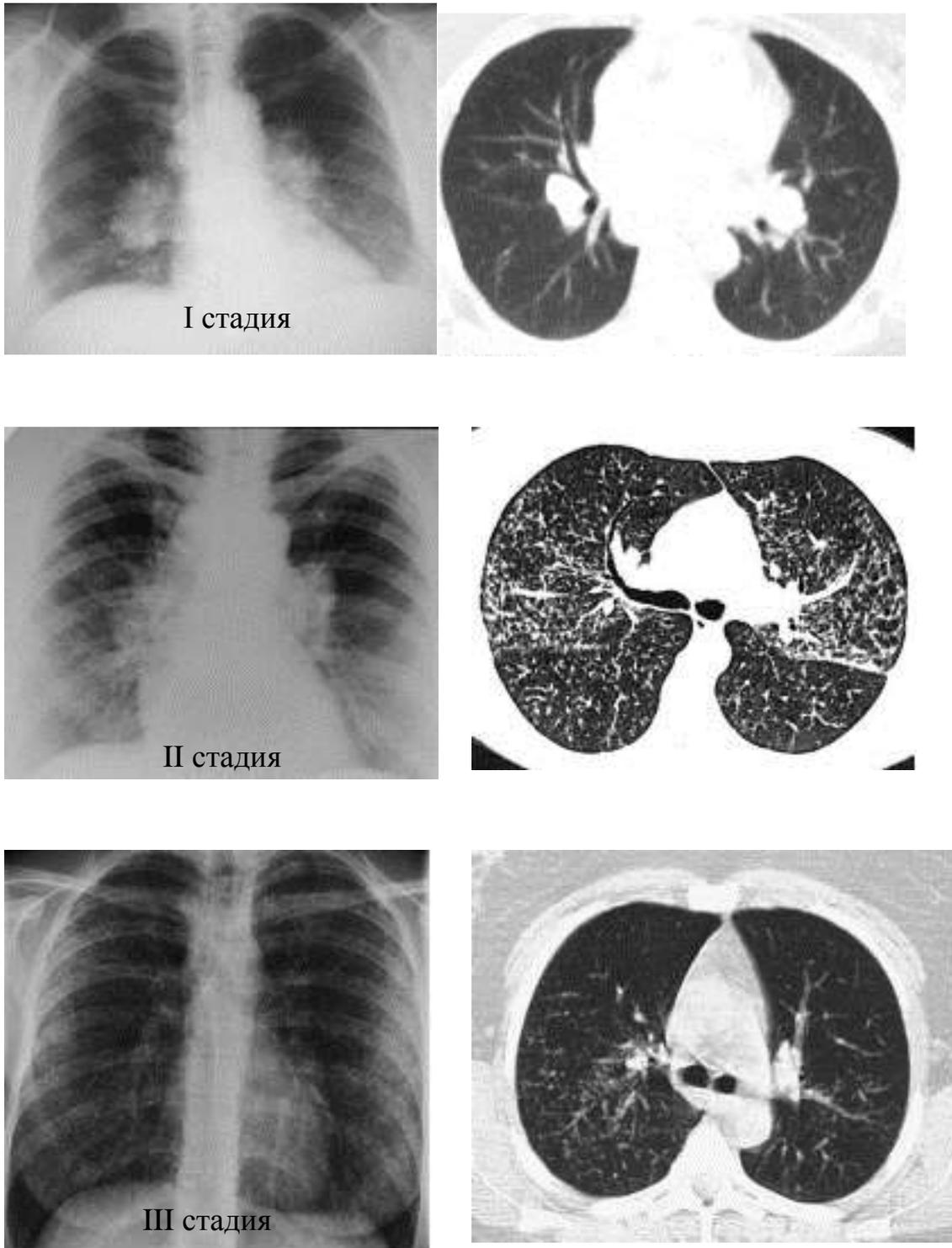


Рисунок 10. Рентгенограммы больных саркоидозом I, II и III стадий и соответствующие им компьютернотомографические паттерны

Дебют заболевания в 44 случаях (23.5%) протекал по типу синдрома Лефгрена и характеризовался сочетанием узловатой эритемы на коже нижних конечностей, стойкого повышения температуры до субфебрильных или фебрильных цифр, артритов в 34 случаях (77.3%) либо выраженных артралгий в 10 случаях (22.7%) преимущественно голеностопных, коленных и лучезапястных суставов, а также двусторонней симметричной (в 31 случае) или асимметричной (в 4 случаях) прикорневой лимфаденопатии без поражения легочной ткани, а у 9 пациентов (20.5%) - с множественными очаговыми изменениями легочной паренхимы на рентгенограмме грудной клетки. У остальных 143 пациентов (76.5%) были выявлены признаки первично хронического течения саркоидоза.

В 79 случаях (42.2%) заболевание было обнаружено случайно при рентгенологическом исследовании и не сопровождалось какой-либо клинической симптоматикой. В 64 случаях (34.2%) первыми признаками саркоидоза были различные неспецифические симптомы, наиболее часто отмечалась слабость, непродуктивный кашель, одышка при нагрузке, умеренные болевые ощущения в грудной клетке и снижение веса (табл. 4).

Таблица 4.

## Клинические проявления дебюта саркоидоза

	n (%)
Отсутствие симптомов	79 (42.2%)
Синдром Лефгрена	44 (23.5%)
Слабость	49 (26.2%)
Интермиттирующий субфебрилитет	34 (18.2%)
Одышка	32 (17.1%)
Снижение веса	39 (20.9%)
Кашель	18 (9.6%)

Артралгии	33 (17.6%)
Кожные папулы	9 (4.8%)
Периферическая лимфаденопатия	5 (2.7%)
Боли в грудной клетке, не связанные с дыханием	28 (14.9%)
Светобоязнь, слезотечение, болевые ощущения в глазах	2 (1.1%)
Боли в дистальных фалангах пальцев кистей рук	1 (0.5%)

При проведении фибробронхоскопии в 11 случаях (5.9%) выявлялись изменения слизистой оболочки бронхов в виде специфических для саркоидоза бляшек. Экстраторакальные проявления саркоидоза обнаруживались в 36 случаях (19.3 %) и были представлены у 12 больных (6.4%) поражением кожи в виде безболезненных или малобезболезненных узелков, располагавшихся на коже лица, верхних и/или нижних конечностях. В 2 случаях (1.1%) выявлялся саркоидный увеит, у 16 больных (8.6%) при УЗИ отмечалась умеренная спленомегалия и увеличение забрюшинных лимфоузлов, у 5 (2.7%) – увеличение периферических (надключичных - в 3 случаях, эпитрохлеарных в 1 случае и подмышечных в 1 случае) лимфоузлов. У 1 (0.5%) больного выявлялись рентгенологические признаки саркоидного поражения костной ткани пальцев кистей рук, проявлявшиеся умеренным болевым синдромом.

У 49 пациентов (26.2%) в общем анализе крови обнаруживалось незначительное (до 45 мм/ч) повышение СОЭ; умеренная гиперфибриногенемия отмечалась у 36 больных (19.3%), а относительная лимфопения – у 17 больных (9.1%). В 3 случаях (1.6%) выявлялась умеренная (менее 3 ммоль/л) гиперкальциемия без гиперкальциурии.

Продолжительность клинико-рентгенологических проявлений болезни на момент включения пациентов в исследование составляла от 2 недель (больные с

синдромом Лефгрена) до 9 лет (пациенты с 4 рентгенологической стадией заболевания). Анализ динамики изменений на рентгенограммах, выполненных в интервале от 1 до 6 месяцев до включения больных в исследование, выявил прогрессирование рентгенологических признаков саркоидоза в 51 случае (27.3%), в то время как у остальных 136 пациентов (72.7%) значимой динамики на рентгенограммах грудной клетки за этот период не отмечалось. У некоторых пациентов имелись сопутствующие заболевания (табл.5).

Таблица 5.

## Сопутствующие заболевания у больных саркоидозом

Сопутствующее заболевание	Количество случаев
Стенокардия 1-2 функционального класса	25
Гипертоническая болезнь	56
Гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь	4
Ожирение (ИМТ > 30)	37
Жировой гепатоз	18
Желчнокаменная болезнь вне обострения	5
ХОБЛ 1-2 стадии	27
Бронхиальная астма (контролируемая), сенсibilизация к бытовым аллергенам	9
Аллергический риноконъюнктивит	5
Климактерический синдром	8
Псориаз	1

Сопутствующие заболевания были вне обострения. Больные с бронхиальной астмой получали постоянную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (бекламетазона дипропионатом или будесонидом) в

поддерживающей суточной дозе 500-1000 мкг, пациенты с артериальной гипертензией и стенокардией получали антиангинальную терапию, включающую кардоселективные бета-блокаторы и антагонисты кальция. При наличии рефлюкс-эзофагита пациенты принимали ингибиторы протонной помпы эпизодически при появлении симптомов болезни.

На ЭКГ у 55 пациентов выявлялись малозначимая патологическая симптоматика в виде неполной блокады правой или передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, эпизоды миграции водителя ритма по правому предсердию, редкая наджелудочковая экстрасистолия и/или единичные пароксизмы предсердной тахикардии. У 3 больных (2 женщины и 1 мужчина в возрасте 52, 61 и 55 лет) была диагностирована пароксизмальная форма мерцательной аритмии, дебютировавшая на фоне текущего саркоидоза, однако эндомиокардиальная биопсия для исключения саркоидоза миокарда не проводилась. У 8 пациентов на ЭКГ выявлялось незначительное (до 0.44 сек.) удлинение интервала QT, связанное с приемом различных противоаритмических препаратов (в 3 случаях – амиодарона). У 14 больных при суточном мониторинге ЭКГ выявлялось косовосходящая депрессия сегмента ST до 1 мм без субъективных ощущений.

При трансторакальной ЭХОКГ у 17 больных определялись признаки диастолической дисфункции левого желудочка по 1 типу, а у 7 пациентов пожилого возраста выявлялась неоднородность миокарда, что было расценено как проявление ИБС.

Среди пациентов с саркоидозом на момент включения в исследование были выявлены следующие особенности профессионального маршрута. У 4 больных работа была связана с цементной или щебневой пылью (рабочие завода по производству цемента и рабочие карьеров по производству щебня), у 2 больных, инженеров лесных хозяйств, признаки заболевания выявились во время летних

лесных пожаров 2001 года в Московской области, 6 пациентов работали сварщиками, 3 больных работали в условиях пыльного помещения (рабочие-строители), 2 пациента - на фабриках по производству елочных украшений (контакт с лаками, красками, мелкими частицами фольги и стекла), а 1 больной – на заводе по производству чистящих средств, где отмечал регулярный контакт с производственной пылью. 1 пациент в течение 3 лет работал на заводе по производству асфальта, 2 человека более 1 года работали на птицефабрике, 1 пациент на момент включения в исследование работал заточником деревообрабатывающих инструментов (заточка производилась на закрытом точильном круге); 1 пациент работал шлифовальщиком алюминиевых деталей (станок закрытого типа). У остальных пациентов не было выявлено производственных вредностей.

Отдельную группу составили 39 больных (20 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 24 до 60 лет (средний возраст  $52.2 \pm 11.5$  лет), страдавшие идиопатическим легочным фиброзом (7 человек), неспецифической интерстициальной пневмонией (18 больных), организующей пневмонией (3 человека), гиперчувствительным пневмонитом (8 пациентов) и гистиоцитозом Х (3 пациента). Эти больные привлекались для исследования переносимости операционной биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов. У всех пациентов заболевания были морфологически верифицированы. Среди этих больных у 15 человек отмечался хронический малопродуктивный кашель, связанный с многолетним курением, но функциональных признаков бронхиальной обструкции не выявлялось. Профессиональных вредностей у этих пациентов не было, гиперчувствительный пневмонит выявлялся у держателей домашних голубей (3 человека) и попугаев (5 человек) и подтверждался высоким уровнем в крови преципитирующих IgG к значимым аллергенам. Гистиоцитоз Х во всех 3 случаях ассоциировался с длительным (более 10 лет) стажем курения и мужским полом. У 9 больных с организующей пневмонией в дебюте заболевания

отмечались признаки воспаления с острым началом по типу о.р.в.и., выраженными катаральными явлениями в течение 1-2 недель. У остальных пациентов заболевание характеризовалось постепенным началом и различной скоростью прогрессирования респираторной симптоматики, главным образом - одышки. При инструментальном исследовании, включающем трансторакальную ЭХОКГ и КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием, признаков легочной гипертензии не обнаруживалось.

Для проведения сравнительных исследований уровня цитокинов крови и оценки состояния циркулирующих моноцитов к исследованию было привлечено 30 здоровых доноров обоего пола в возрасте от 26 до 45 лет, не принимавших на период исследования каких-либо лекарственных препаратов.

Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

## Глава 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ КОМПЬЮТЕРНОТОМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### 4.1. Оценка различий экспертных мнений при интерпретации компьютернотомографической картины больных саркоидозом легких

Для выявления различий в интерпретации данных компьютерной томографии больных саркоидозом легких оценивалась согласованность мнений трех независимых экспертов при анализе результатов КТ 15 больных саркоидозом легких по следующим КТ паттернам: узелковые затемнения, «матовое стекло», консолидации, ретикулярные затемнения, утолщение перибронховаскулярного интерстиция. Кроме этого, выделяли «нарушение архитектоники» легочной паренхимы, к которой относили смещение бронха или междолевой щели. На первом этапе оценивалась степень согласованности мнений всех трех экспертов (табл. 6).

Таблица 6.

Согласованность мнений 3-х экспертов в оценке КТ паттернов при поражении  
легких у больных саркоидозом по коэффициенту конкордации Кендалла (W)

КТ паттерн	W	p	Комментарии
Узелковые тени	0.04	0.5	Большое расхождение во мнениях
«Матовое стекло»	0.3	< 0.01	Достоверная небольшая согласованность
Консолидации	0.65	0.0006	Достоверная согласованность
Ретикулярные затемнения	0.28	0.01	Невысокая достоверная согласованность
Утолщение перибронховаскуляр- ного интерстиция	0.18	0.07	Низкая согласованность

Нарушение архитектоники	0.22	0.03	Невысокая достоверная согласованность
----------------------------	------	------	---------------------------------------

Полученные данные указывают на наименьшую согласованность мнений трех экспертов в оценке наличия таких КТ паттернов как узелковые тени ( $W=0.04$ ,  $p=0.5$ ) и утолщение перибронховаскулярного интерстиция ( $W=0.18$ ,  $p=0.07$ ). Лучшая степень согласованности мнений экспертов оказалась при оценке консолидаций ( $W=0.65$ ,  $p=0.0006$ ). Далее предстояло проанализировать согласованность мнений двух экспертов в оценке КТ паттернов по коэффициенту конкордации Кендалла ( $W$ ) (табл. 7).

Таблица 7.

Согласованность мнений 2-х экспертов в оценке КТ паттернов при поражении легких у больных саркоидозом по коэффициенту Кендалла ( $W$ )

КТ паттерн	W (p)			Комментарии
	1-2 эксперты	2-3 эксперты	1-3 эксперты	
Узелковые тени	0.022 (0.02)	0.055 (0.02)	0.046 (0.02)	Расхождение мнений 1-2
«Матовое стекло»	0.36 (0.02)	0.36 (0.02)	0.13 (0.16)	Расхождение мнений 1-3
Консолидации	0.12 (0.18)	0.67 (0.0016)	0.8 (0.0005)	Расхождение мнений 1-2
Ретикулярные затемнения	0.36 (0.02)	0.046 (0.4)	0.36 (0.02)	Расхождение мнений 2-3
Утолщение перибронхо- васкулярного интерстиция	0.30 (0.03)	0.19 (0.09)	0.005 (0.8)	Недостаточное согласие 2-3, большое расхождение мнений 1-3

Нарушение архитектоники	0.17 (0.1)	0.07 (0.3)	0.3 (0.03)	Отсутствие согласованности 2-3
----------------------------	------------	------------	------------	-----------------------------------

При анализе полученных данных оказалось, что оценка КТ паттернов экспертом №3 в 2/3 всех случаях оказывается выше, чем оценка того же КТ паттерна экспертом №2, при этом эксперт №3 практически во всех случаях выставляет достоверно большую оценку, чем эксперт №1. Вместе с тем, не удалось выявить системы в расхождении мнений экспертов (за исключением оценки консолидаций). Таким образом, можно говорить о достаточно высокой степени субъективизма в оценке данных КТ у больных с указанными паттернами.

На следующем этапе оценивалась степень расхождения мнений двух экспертов, выраженное в процентах (за 100% принимали полное совпадение мнений), а также различие двух мнений по коэффициенту каппа. Всем КТ паттернам присваивались взаимоисключающие категории (фактор выявлен или не выявлен). В первую очередь оценивалась степень согласованности мнений по факту наличия паттернов (табл. 8).

Таблица 8.

Согласованность мнений 2-х экспертов в оценке наличия КТ паттернов

КТ паттерн		Пары экспертов			Оценка согласованности мнений
		1-2	2-3	1-3	
Узелковые тени	% согласия	93.3	93.3	86.7	Приемлемое согласие 1-2; расхождение мнений 1-3
	Каппа	0.634	0.634	- 0.071	
	p	0.03	0.03	0.8	

«Матовое стекло»	% согласия	-	100	-	Полное согласие 2-3
	Каппа	-	1.0	-	
	p	-	-	-	
Консолидации	% согласия	93.3	73.3	66.7	Почти полное согласие 1-2; недостаточное согласие 1-3
	Каппа	0.86	0.38	0.3	
	p	0.001			
Ретикулярные затемнения	% согласия	93.3	93.3	100	Приемлемое согласие 1-2 и 2- 3; полное согласие 1-3
	Каппа	-	-	1.0	
	p	-	-	-	
Утолщение перибронхо- васкулярного интерстиция	% согласия	80	93.3	73.3	Приемлемое согласие 2-3
	Каппа	0.29	0.76	0.167	
	p	0.26	0.002	0.5	
Нарушение архитектоники	% согласия	80	86.7	66.7	-
	Каппа	-	-	-	
	p	-	-	-	

Примечания к таблице: (-) значения не могут быть вычислены

Оценка узелкового паттерна экспертами №№ 1 и 3 показала, что наблюдаемое согласие намного меньше ожидаемого (каппа коэффициент оказался очень низким: – 0.071). Тем не менее, в данном случае можно считать расхождение мнений экспертов несущественным, так как величина согласия, выраженная в % от максимально возможной, оказалась высокой (86.7%, 14 согласий из 15 возможных).

Все 3 эксперта в 14 из 15 случаев (93.3%) согласились, что на представленных КТ имеются ретикулярные затемнения. Мнения экспертов №№1 и 3 при этом полностью совпали (100% согласие, каппа =1.0). Степень согласия

между экспертами №№ 1 и 2, а также экспертов №№ 2 и 3 оказалась очень высокой (93.3%), и хотя каппа коэффициент в этом случае не может быть вычислен (недостаток алгоритма), следует считать, что различия во мнениях экспертов не было.

Далее сравнивалось мнение экспертов в отношении степени выраженности паттернов (табл. 9). Мнения экспертов считали несовпадающими при различии более чем на 3 балла по одному паттерну у одного пациента.

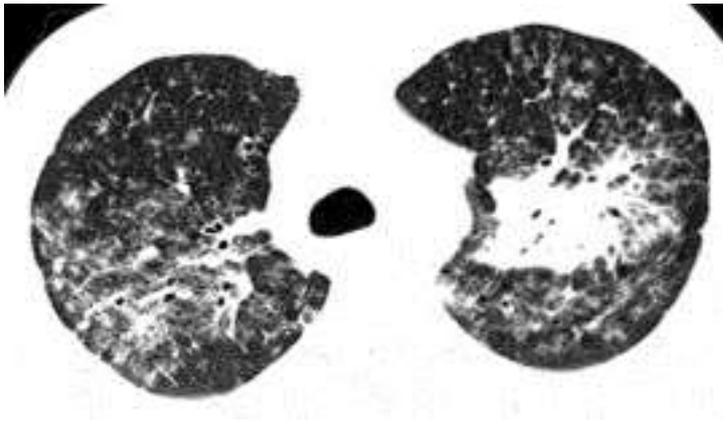
Таблица 9.

Согласованность мнений 2-х экспертов в балльной оценке степени выраженности КТ паттернов

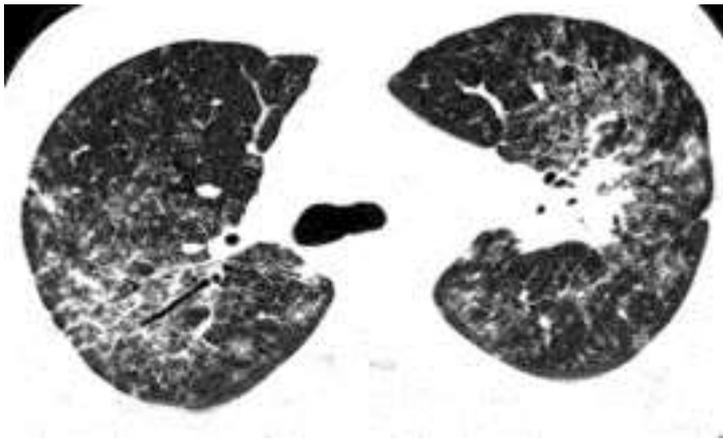
КТ паттерн		Пары экспертов			Оценка согласованности мнений
		1-2	2-3	1-3	
Узелковые тени	% согласия	60	80	46.7	Хорошая 1-2; Наилучшая 2-3; Расхождение мнений 1-3
	Каппа	0.74	0.82	0.78	
	p	0.0001	0.00002	0.0005	
«Матовое стекло»	% согласия	33.3	86.7	46.7	Недостаточная 1-2 и 1-3; очень хорошая 2-3
	Каппа	0.55	0.79	0.53	
	p	0.004	0.000004	0.006	
Консолидации	% согласия	86.7	66.7	46.7	Почти полная 1-2; недостаточная 1-3
	Каппа	0.78	0.59	0.66	
	p	0.00006	0.002	0.0006	
Ретикулярные затемнения	% согласия	33.3	67.7	60	Недостаточная у всех пар
	Каппа	0.51	0.72	0.42	
	p	0.008	0.0002	0.03	

Утолщение перибронхо- васкулярного интерстиция	% согласия	53.3	86.7	73.3	Хорошее 1-3 и 2-3; недостаточное 1-2
	Каппа	0.75	0.82	0.167	
	p	0.0001	0.00002	0.5	
Нарушение архитектоники	% согласия	73.3	80	60	Хорошее 1-2 и 2-3; недостаточное 1-3
	Каппа	0.59	0.76	0.49	
	p	0.002	0.00008	0.01	

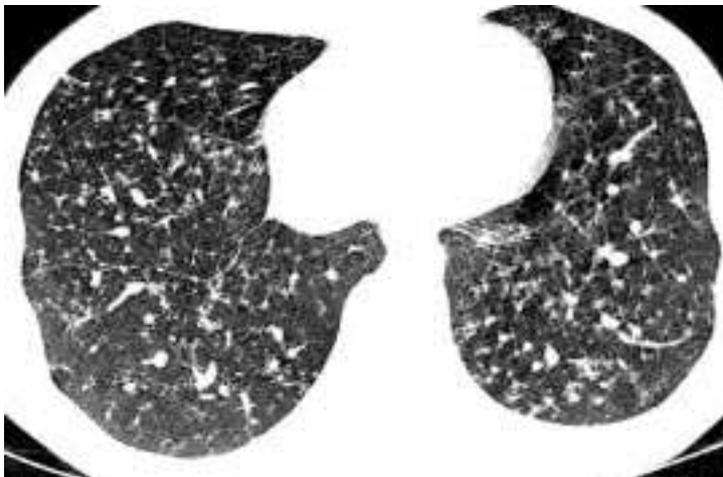
Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что у экспертов №№ 2 и 3 имеются наиболее близкие принципы выявления узелковых и ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция и нарушений легочной архитектоники. У экспертов №№ 1 и 3 наиболее близкими оказываются принципы балльной оценки консолидаций. Эксперт №3 достоверно чаще экспертов №№ 1 и 2 выставляет большее количество баллов затемнениям по типу консолидаций, нарушениям легочной архитектоники, и недостоверно чаще ( $p=0.2$ ) – узелковым затемнениям. Эксперт №2 выставляет достоверно большее количество баллов ретикулярным затемнениям, чем эксперт №1 ( $p= 0.0007$ ) и эксперт №3 ( $p=0.002$ ), а также паттерну «матового стекла» в сравнении с экспертом №1 ( $p=0.036$ ) (рис.11, табл. 10).



А



В



С

Рисунок 11. Компьютерная томограмма грудной клетки на уровне аорты (А), карины (В) и несколько выше куполов диафрагмы (С) больного В., страдающего саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов

Оценка изменений легочной паренхимы на компьютерной томограмме больного  
В. при анализе данных разными экспертами

	Выраженность КТ паттернов (баллы)					
	Уз	«Мс»	Пк	РСз	УЦи	На
1-й эксперт	12	9	4	7	5	2
2-й эксперт	13	10	2	12	10	5
3-й эксперт	14	10	6	8	7	5

Примечания к таблице: Уз – узелковые затемнения, «Мс» - «матовое стекло», Пк- периферические консолидации, РСз – ретикулярные септальные затемнения, УЦи- утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция, На- нарушение архитектоники

На основании полученных данных можно сделать вывод, что с достаточной степенью согласия оценивались:

- экспертами №№ 1-2 и 2-3 наличие узелковых затемнений;
- экспертами №№ 2-3 наличие утолщений перибронховаскулярного интерстиция;
- экспертами №№ 1-2 наличие консолидаций;
- экспертами №№ 2-3 наличие «матового стекла»;
- экспертами №№ 2-3 наличие нарушений легочной архитектоники;
- всеми экспертами - наличие ретикулярных затемнений.

## 4.2. Обсуждение

Вычисление коэффициента каппа является одним из методов оценки согласия мнений независимых экспертов и используется в медицинской статистике относительно недавно [209]. Предпринятая нами попытка анализа различий мнений специалистов-рентгенологов при оценке компьютерных томограмм больных саркоидозом легких позволяет утверждать о существовании значительной разницы в интерпретации КТ изменений в легочной паренхиме при данной патологии, однако это касается не столько наличия или отсутствия определенных паттернов, сколько различий в степени их выраженности. Обращает внимание тот факт, что в ряде случаев низкий коэффициент каппа, отражающий степень различия мнений двух специалистов, сочетался с высоким значением коэффициента согласия, выраженного в процентах от максимально возможного, у всех трех экспертов. Из полученных данных, можно сделать вывод о наличии как полного согласия, так и существенного разногласия мнений экспертов, что подтверждает предположение о выраженных индивидуальных различиях принципов оценки данных КТ легочной ткани. Однако присущее каждому эксперту «своеобразие видения» отдельных паттернов сохранялось при оценке всего массива компьютерных томограмм.

Малое количество наблюдений (15 больных) не позволило охватить весь диапазон ситуаций, что затрудняет интерпретацию полученных данных. В ряде случаев коэффициент каппа не рассчитывался (например, если один из двух экспертов «видел» изучаемый признак во всех случаях, а другой эксперт при анализе этих же случаев признака «не видел»). Величина конкордации может зависеть не только от тесноты связи оценок разных экспертов одного и того же явления, но и отражать принцип выставления оценок (например, при значительном расхождении экспертных оценок всякий раз на одну и ту же

величину). Имеет значение степень выраженности оцениваемого признака (например, различие между 0 и 3 баллами и между 12 и 15 баллами отражает принципиально разные положения).

Вместе с тем, удалось выявить наличие высокой степени согласия по всем учитываемым паттернам хотя бы двух экспертов, что подтверждает возможность объективизации КТ изменений легочной паренхимы при диффузных интерстициальных заболеваниях легких. Для повышения валидности результатов количественной оценки выявленных изменений целесообразно согласовывать мнения трех экспертов по каждому выделенному КТ паттерну, однако для клинической практики такое решение будет весьма обременительным. Полученные данные позволяют считать, что динамическая оценка изменений легочной паренхимы на КТ в процессе наблюдения и лечения конкретного пациента с саркоидозом легких должна осуществляться одним и тем же специалистом-рентгенологом.

#### **4.3. Анализ изменений легочной паренхимы на компьютерной томограмме с применением программы обработки изображения при диффузных интерстициальных заболеваниях легких**

К исследованию было привлечено 28 пациентов (16 женщин и 12 мужчин в возрасте от 32 до 65 лет), 17 из которых страдали саркоидозом легких, а у 11 больных была верифицирована НСИП. Проводили динамическую (с интервалом от 6 месяцев до 2 лет) оценку средних значений показателя «пневматизации» легочной паренхимы, который определялся автоматически (без учета крупных легочных сосудов и крупных воздухоносных путей) и выражался в % от заданной пороговой величины -700 ЕдН. Полученные при автоматическом анализе данные

сопоставлялись с результатами субъективной оценки специалистами по рентген-компьютерной диагностике компьютерных томограмм грудной клетки, а также с динамикой функциональных параметров (ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ, Dlco), которые регистрировались незадолго до проведения КТ. Визуальная (субъективная) оценка изменений в легочной паренхиме на КТ выявила у 12 больных прогрессирование, в 16 случаях – регресс патологического процесса.

Исходные характеристики степени «пневматизации» легочной паренхимы больных саркоидозом и НСИП значительно различались ( $82.5 \pm 8.3\%$  и  $60.3 \pm 18.7\%$ , соответственно  $p=0.00006$ ), демонстрируя меньшую степень «уплотнения» легочной ткани при саркоидозе (рис.12).

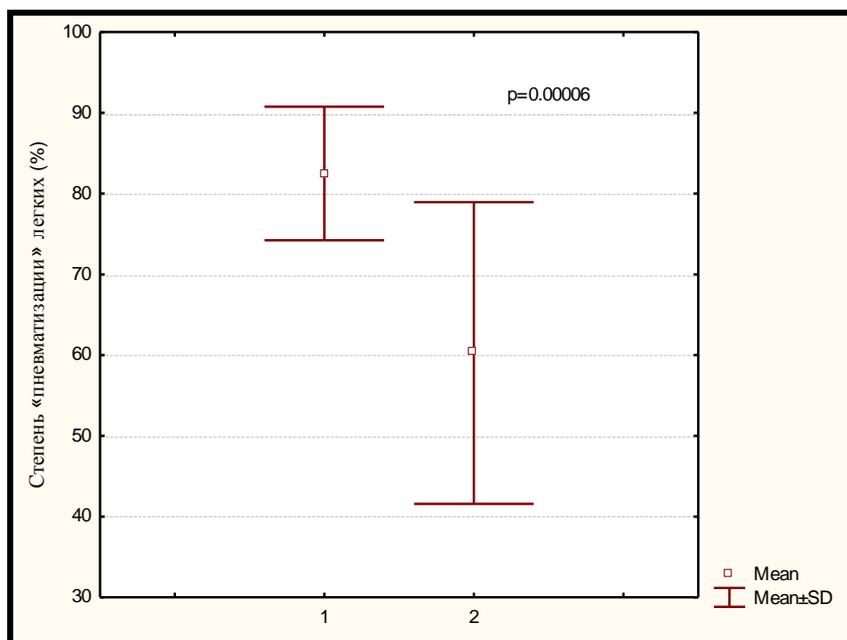


Рисунок 12. Исходная степень «пневматизации» легочной паренхимы у больных саркоидозом и НСИП (1-больные саркоидозом, 2 – больные НСИП)

За время наблюдения за пациентами степень «пневматизации» легочной ткани достоверно увеличивалась в обеих группах (рис.13).

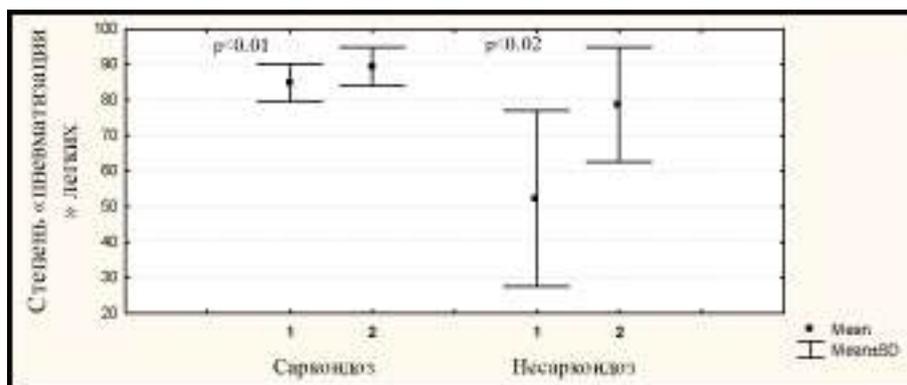


Рисунок 13. Степень «пневматизации» легочной паренхимы у больных саркоидозом и НСИП при первичном (1) и повторном (2) исследованиях

При этом достоверное изменение степени «пневматизации» регистрировалось только в случаях положительной (по заключению специалистов-рентгенологов) динамики КТ картины, в то время как при признаках рентгенологического прогрессирования болезни статистически значимой динамики этого параметра не было. Положительная рентгенологическая динамика заболевания регистрировалась в 10 случаях саркоидоза и у 6 больных НСИП, а прогрессирование изменений – у 4 больных саркоидозом и в 12 случаях НСИП (табл.11).

Таблица 11.

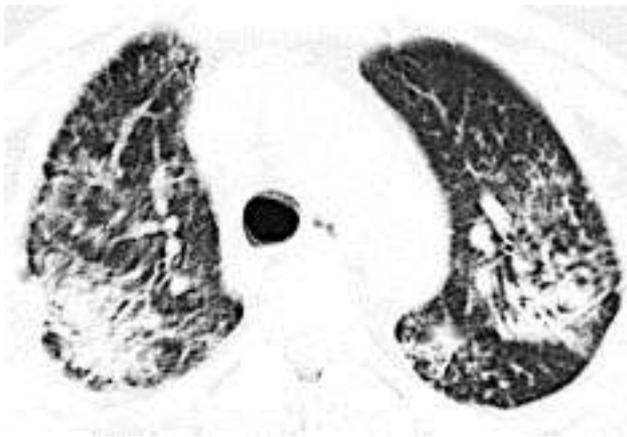
Динамика функциональных и рентгенологических параметров при прогрессировании и при регрессе патологических изменений легочной паренхимы на КТ у больных саркоидозом и НСИП

Параметры	Прогрессирование изменений в легочной паренхиме (n=12)		Регресс изменений в легочной паренхиме (n=16)	
	Первое исследование	Второе исследование	Первое исследование	Второе исследование
ОФВ1	80.2±12.1	80.4±9.7	76.7±27.0	78.8±27.0

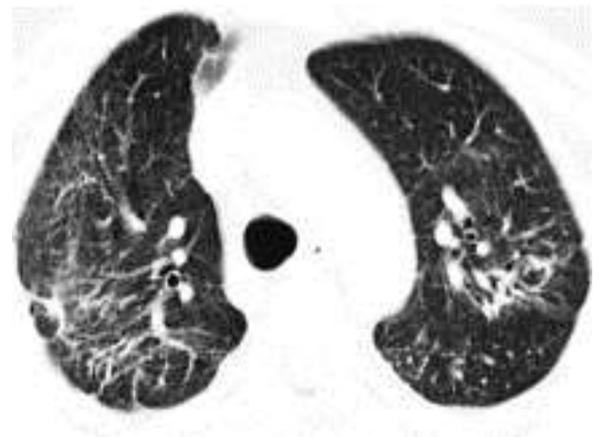
ФЖЕЛ	80.8±13.0	82.0±11.9	81.2±18.9	85.4±16.8
ООЛ	86.2±10.1	81.6±9.1	80.9±17.6	82.6±19.4
DLco	62.0±13.7	53.2±16.0 *	62.1±19.2	63.2±18.9
Степень «пневмати- зации»	74.2±12.6	80.8±7.7	72.6±22.1	85.5±11.5 *

Примечание к таблице: \* $p < 0.05$  в сравнении со значением параметра при первом исследовании

Одним из объяснений несоответствий результатов автоматической обработки изображения и субъективного анализа изменений на КТ заключается в том, что увеличение показателя «пневматизации» легочной паренхимы может быть следствием уменьшения числа диффузных затемнений в легочной паренхиме на фоне прогрессирования легочного фиброза (что чаще наблюдается при НСИП, чем при саркоидозе). В этом случае прогрессирование функциональных нарушений сопровождается повышением степени «пневматизации», которая рассчитывается путем приведения параметров плотности различных участков легочной паренхимы к средней величине (рис. 14, 15, 16, 17, 18, 19).

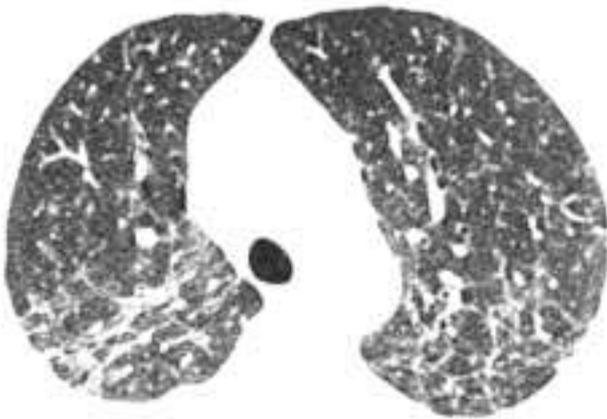


Степень «пневматизации» 58.13%



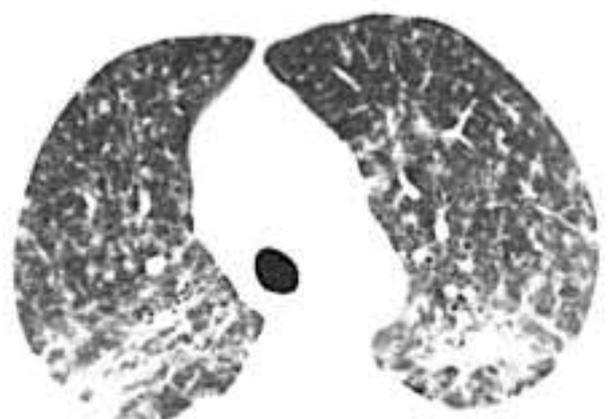
Степень «пневматизации» 93.11%

Рисунок 14. КТ больной саркоидозом легких. Положительная динамика. При автоматической обработке изображения получены данные об изменении степени «пневматизации» легочной паренхимы с 58.3 до 93.11%. Динамики функциональных параметров не отмечалось



Степень «пневматизации» 87.11%;

DLco 80% должной



Степень «пневматизации» 79.49%;

DLco 69% должной

Рисунок 15. КТ больной саркоидозом легких. Отрицательная динамика в виде увеличения количества очаговых теней и появления зон консолидации легочной паренхимы. При автоматической обработке изображения получены данные об изменении показателя «пневматизации» легочной паренхимы с 87.11 до 79.49%.

Значение DLco существенно снизилось

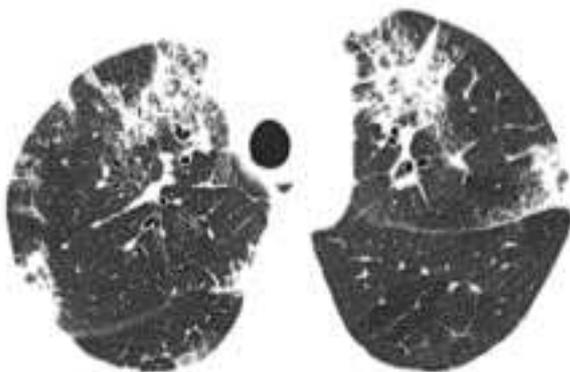


Степень «пневматизации» 86.85%;  
Dlco= 35% должной

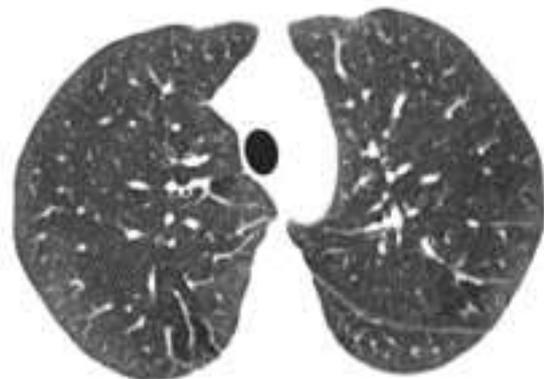


Степень «пневматизации» 91.71%;  
Dlco=40% должной

Рисунок 16. КТ больного саркоидозом легких в динамике. Выраженные утолщения центрального перибронховаскулярного интерстиция. Признаки легочного фиброза. Положительная динамика на фоне терапии системными ГКС. При автоматической обработке изображения получены данные об изменении степени «пневматизации» легочной ткани с 86.85 до 91.71%. Значение Dlco несколько увеличилось



Степень «пневматизации» 83.34%;  
Dlco= 62% должной



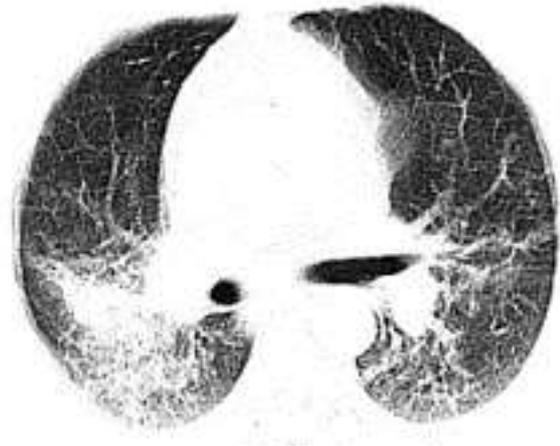
Степень «пневматизации» 94.71%;  
Dlco= 98% должной

Рисунок 17. КТ больной НСИП в динамике. Множественные очаговые и ретикулярные затемнения, изменения по типу «матового стекла» и консолидации. Выраженная положительная динамика на фоне лечения системными ГКС. При

автоматической обработке изображения получены данные об изменении степени «пневматизации» легочной ткани с 83.34 до 94.71%. Значение D<sub>lco</sub> существенно увеличилось

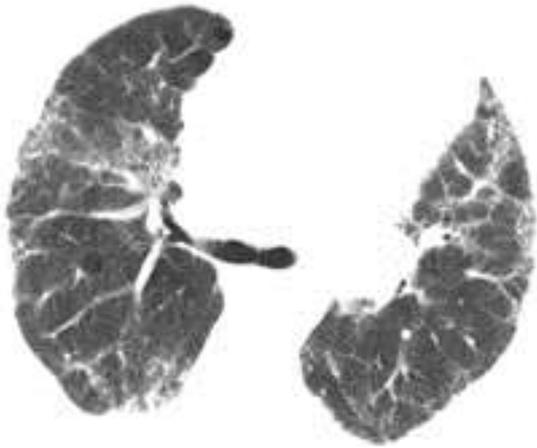


Степень «пневматизации» 43.1%;  
D<sub>lco</sub>= 56% должной



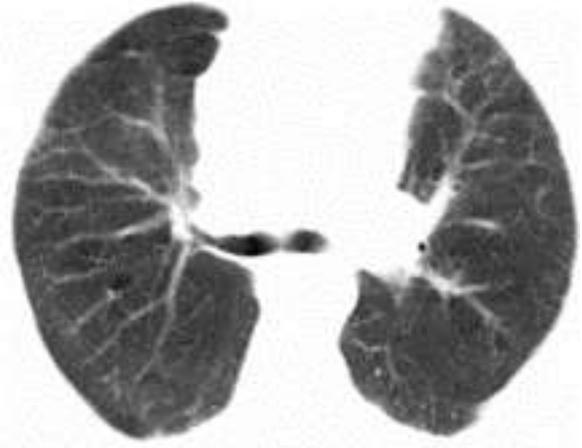
Степень «пневматизации» 82.5 %;  
D<sub>lco</sub>= 49% должной

Рисунок 18. КТ больного НСИП в динамике. Множественные очаговые затемнения, изменения по типу «матового стекла», зоны консолидации, утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция. В динамике - нарастание фиброзных изменений с уменьшением выраженности остальных паттернов. Прогрессирование функциональных нарушений. При автоматической обработке изображения получены данные об увеличении степени «пневматизации» легочной ткани с 43.1 до 82.5 %



Степень «пневматизации» 69.34%;

Dlco= 36% должной



Степень «пневматизации» 75.57%;

Dlco= 25% должной

Рисунок 19. КТ больной НСИП. В динамике - прогрессирование рентгенологических признаков легочного фиброза, появление изменений по типу «сотового легкого». Прогрессирование функциональных нарушений. При автоматической обработке изображения получены данные об улучшении степени «пневматизации» легочной ткани с 69.34 до 75.57%

Таким образом, в части случаев интегральная характеристика плотности легочной ткани, полученная с использованием метода автоматической обработки изображения, не соответствует данным визуальной оценки КТ и функциональным характеристикам болезни и не может достоверно отражать динамику патологических изменений, характеризующих развитие легочного фиброза. Визуальная оценка остается наиболее значимой для полноценной характеристики изменений легочной паренхимы на КТ. Вместе с тем, использованный метод расчета плотностных характеристик легочной паренхимы достаточно точно отражает изменения нефиброзных паттернов, что дает основание считать перспективным разработку способа количественной оценки степени выраженности патологических затемнений в легочной паренхиме на КТ, который можно будет автоматизировать при помощи программ обработки изображения.

## **Глава 5. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО УРОВНЮ ЛИМФОЦИТОВ ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА И НЕОПТЕРИНА КРОВИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ**

С целью оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе по количеству лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), обследовали 111 больных саркоидозом легких и/или внутригрудных лимфоузлов (98 женщин и 13 мужчин в возрасте от 30 до 68 лет; средний возраст 47.6 лет). У 39 пациентов имелись признаки I-й рентгенологической стадии болезни (по классификации Scadding), у 57 пациентов -II-й, а в 15 случаях - III-й стадии. Показатель лимфоцитоза жБАЛ сопоставляли с уровнем неоптерина плазмы крови, значениями функциональных параметров (ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ, D1co), наличием утолщений межальвеолярных перегородок, оцениваемых визуально при исследовании биоптата легочной ткани, полученного при ТББ. Кроме этого, количество лимфоцитов жБАЛ сопоставляли с выраженностью изменений легочного интерстиция на КТ, которые были разделены на следующие паттерны: «матовое стекло», очаговые затемнения, утолщение перибронховаскулярного интерстиция, периферические консолидации, нарушение архитектоники, ретикулярные затемнения, и выражены в баллах от 0 до 16.

У больных с I-й рентгенологической стадией верхняя квартиль уровня лимфоцитов жБАЛ составляла 26% при значении медианы 14%. С нарастанием рентгенологических изменений в легочной паренхиме (II и III стадии болезни) значимого увеличения уровня лимфоцитов жБАЛ не происходило ( $p=0.2$ , табл. 12).

Содержание лимфоцитов жБАЛ больных с разными рентгенологическими стадиями внутригрудного саркоидоза

Рентгенологическая стадия	n	Относительное содержание лимфоцитов в жБАЛ (Me[Q25-Q75]), %
I	39	14 [8-26]
II	57	17 [7-34]
III	15	14 [4-18]

Количество лимфоцитов жБАЛ было связано значимой положительной корреляционной связью с уровнем неоптерина плазмы крови ( $r=0.26$ ,  $p=0.027$ ) и выраженностью паттерна «матового стекла» на КТ ( $r=0.21$ ,  $p=0.022$ ), а также значимой отрицательной корреляционной зависимостью с показателем ФЖЕЛ ( $r=-0.24$ ,  $p=0.04$ ). В сравнении с больными I стадии болезни уровень неоптерина крови при II и III стадиях саркоидоза оказалось достоверно выше, что можно объяснить увеличением его синтеза эпителиоидными клетками саркоидных гранул легочной ткани (табл. 13). Связи лимфоцитоза жБАЛ с другими параметрами не выявлялось.

Таблица 13.

Значение неоптерина плазмы крови у больных с разными рентгенологическими стадиями саркоидоза

Рентгенологическая стадия	n	Уровень неоптерина, Me [Q25-Q75], нмоль/л
I	39	9.0 [7.0-14.4]

II	57	16.0 [11.5-22.3]*
III	15	10.2 [4.7-21.0]*

Примечание к таблице: \*-  $p=0.01$  в сравнении с I стадией

Учитывая неравномерность распределения воспалительных изменений в легочной паренхиме при саркоидозе, проводилась сравнительная оценка лимфоцитоза жБАЛ, взятой одномоментно из двух разных долей одного легкого у 28 пациентов с рентгенологическими симптомами II стадии болезни. Различие количества лимфоцитов в цитограмме жБАЛ разных долей легкого 5% и более считалось значимым. В результате исследования было выявлено 12 пациентов (43%) со значимой разницей уровня лимфоцитов жБАЛ, взятой из верхней и средней (5 пациентов), средней и нижней (5 пациентов) и верхней и нижней (2 пациента) долей правого легкого (рис. 20).

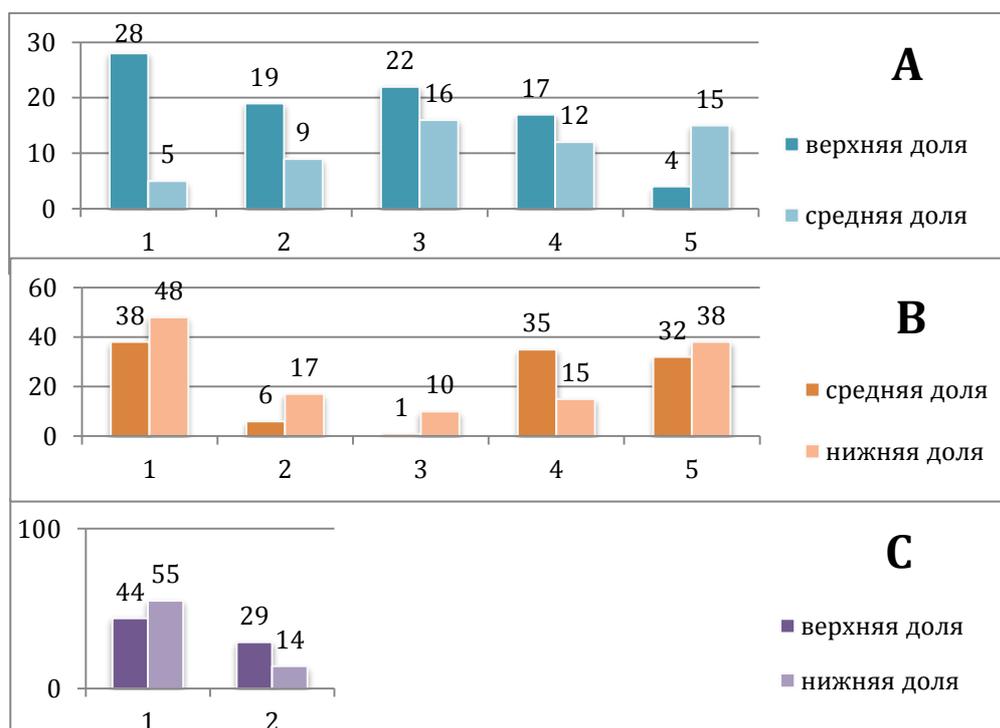


Рисунок 20. Относительное количество лимфоцитов в цитограммах жБАЛ из верхней и средней (А), средней и нижней (В) и верхней и нижней (С) долей правого легкого при саркоидозе

Существенное различие процентного содержания лимфоцитов в жБАЛ свидетельствует о разной степени выраженности текущего воспаления в легочном интерстиции. Разница уровня лимфоцитов в жБАЛ из разных долей легкого одного пациента достигала значительной величины (5-18%), причем относительное количество этих клеток в жБАЛ из одной доли легкого могло оказаться ниже 25%, а из другой доли - существенно выше. При этом значимой разницы количества гистиоцитов, эпителиоидных клеток, нейтрофилов в жБАЛ у этих больных не выявлялось, и количество лимфоцитов было в большей степени связано с содержанием в жБАЛ альвеолярных макрофагов.

При сопоставлении компьютернотомографических характеристик поражения разных долей легких и данных лимфоцитоза жБАЛ, взятой из этих долей оказалось, что уровень лимфоцитов жБАЛ не всегда соответствует выраженности патологических изменений легочного интерстиция, что свидетельствует о недостаточной надежности оценки активности текущего саркоидного воспаления по уровню лимфоцитов жБАЛ (рис. 21, 22). На рисунке 21 визуализируются изменения легочного интерстиция по типу множественных очаговых теней и участков “матового стекла” в задних сегментах верхней доли и латеральных сегментах средней доли правого легкого. В жБАЛ, взятой из этих зон, количество лимфоцитов значительно отличалось (5% и 28% соответственно), несмотря на отсутствие выраженного различия в характере поражения легочной ткани этих сегментов по данным КТ.

У другого пациента (см. рис. 22) жБАЛ была взята из заднего сегмента верхней доли и из базальных сегментов правого легкого. Различие уровня лимфоцитов жБАЛ оказалось значительным (29% и 14%, соответственно), несмотря на отсутствие выраженных различий в изменении легочной паренхимы этих сегментов на КТ.

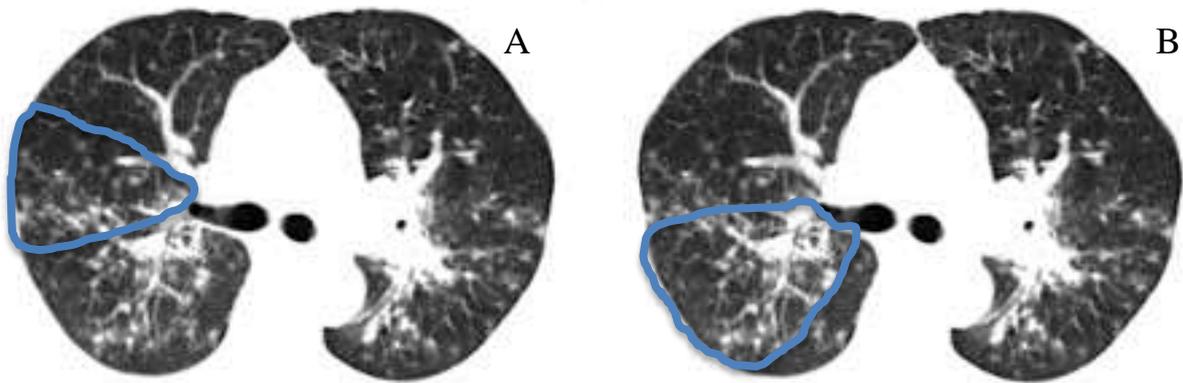


Рисунок 21. КТ больного саркоидозом легких. БАЛ проводился из заднего сегмента верхней доли (А) и латерального сегмента средней доли (В) правого легкого. Лимфоцитоз жБАЛ составил в первом случае 5%, а во втором 28%

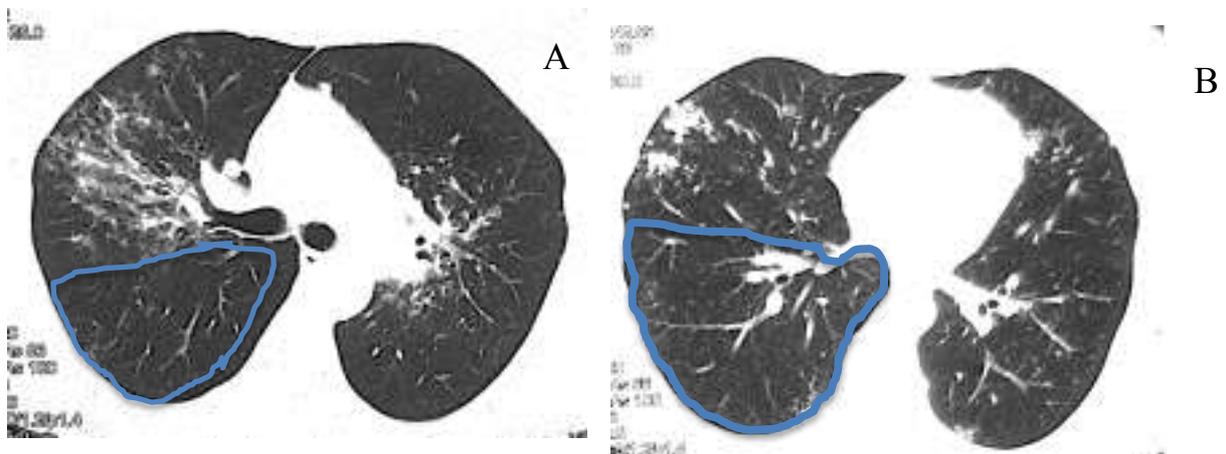


Рисунок 22. КТ больного саркоидозом легких. БАЛ проводился из заднего сегмента верхней доли (А) и базальных сегментов (В) правого легкого. Лимфоцитоз жБАЛ составил в первом случае 29%, а во втором 14%

Полученные данные о связи лимфоцитоза жБАЛ с неоптеринем плазмы крови и выраженностью затемнений легочной паренхимы по типу «матового

стекла» у больных саркоидозом не является достаточным основанием для использования этого показателя в качестве основной характеристики активности воспалительного процесса, поскольку он подвержен значительным колебаниям, затрудняющим его интерпретацию.

## **Глава 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ**

Для разработки алгоритма прогноза и оценки течения внутригрудного саркоидоза было обследовано 113 некурящих пациентов (85 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет (средний возраст  $46.2 \pm 12.4$  лет). Проводился комплексный анализ клинических, рентгенологических, функциональных и иммунологических параметров, характеризующих выраженность поражения легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов, активность текущего воспаления и тяжесть заболевания. С учетом полученных данных (см. обсуждение выше) оценка динамики рентгенологической (компьютернотомографической) картины одного пациента проводилась одним специалистом-рентгенологом.

### **6.1. Характеристика групп больных**

Согласно результатам рентгенографии грудной клетки признаки I стадии болезни выявлялись у 39 (34.5%) больных, II и III стадий - у 57 (50.5%) и 17 (15.0%) пациентов, соответственно. Больные со II и III стадиями болезни оказались достоверно старше пациентов с I стадией ( $47.6 \pm 12.4$ ,  $54.3 \pm 10.7$  и  $41.5 \pm 11.4$  лет, соответственно,  $p < 0.02$ ).

Продолжительность заболевания, рассчитанная от момента выявления клинических или рентгенологических симптомов болезни до включения пациентов в исследование, варьировала от 2 месяцев до 4 лет. Больные со II и III рентгенологическими стадиями имели более длительный анамнез заболевания,

чем пациенты с I стадией ( $p=0.001$ ) (табл. 14).

Таблица 14.

Длительность течения заболевания у больных с разными рентгенологическими стадиями саркоидоза

Рентгенологическая стадия	n	Длительность течения заболевания (Me [Q25-Q75]), месяцы
I	39	11 [4-12]
II	57	12 [9-30]
III	17	12 [8-30]

У 39 включенных в исследование пациентов доминирующей жалобой была одышка при нагрузке, не связанная с полом и возрастом пациентов. Среди больных с I стадией болезни одышка отмечалась в 18% случаев (7 пациентов), со II стадией – в 44% (25 пациентов), а с III стадией – в 41% (7 пациентов). Таким образом, при II и III стадиях саркоидоза частота выявления одышки мало различалась, но она возникала в 2 раза чаще, чем при I стадии. Различия по этому параметру были также достоверны между больными с нормальной и измененной на КТ легочной паренхимой ( $p=0.013$ ).

## 6.2. Оценка исходных функциональных параметров

В группе больных с наличием одышки значения ОФВ<sub>1</sub> и D<sub>1с0</sub> были достоверно ниже чем при ее отсутствии (табл. 15), в то время как достоверных различий уровня ООЛ не было (значения находились в пределах статистической

ошибки,  $p=0.12$ ). Отсутствие одышки сочеталось с нормальными значениями функциональных параметров.

Таблица 15.

Значения  $Dl_{CO}$  и ОФВ1 у больных саркоидозом с одышкой и без одышки

Наличие одышки	n	$Dl_{CO}$ (Me [Q25-Q75]), %Д	ОФВ1 (Me [Q25-Q75]), %Д
есть	39	69 [59-80] *	84 [76-94] *
нет	74	86 [76-90]	96 [89-103]

Примечание к таблице: \*  $p<0.01$

Наличие одышки сопровождалось достоверным снижением частоты встречаемости нормальных значений функциональных параметров: ОФВ1 (с 80% до 40%,  $p=0.0001$ ),  $Dl_{CO}$  (с 45% до 8%,  $p<0.0001$ ), ФЖЕЛ (с 78% до 51%,  $p=0.003$ ), ПОС (с 86% до 62%,  $p=0.002$ ) и ООЛ (с 84% до 59%,  $p=0.008$ ).

В общей группе пациентов значения параметров функции внешнего дыхания имели нормальный тип распределения. У 25 из 113 больных (22.1%) значение ОФВ1 оказалось менее 80%Д; ФЖЕЛ ниже 80%Д регистрировалась у 21 (18.6%), а ПОС - у 18 больных. Степень снижения этих показателей не зависела от возраста пациентов.

Значения ОФВ1 и ФЖЕЛ были связаны тесной корреляционной зависимостью и почти дублировали друг друга ( $r=0.84$ ;  $p<0.001$ , рис. 23).

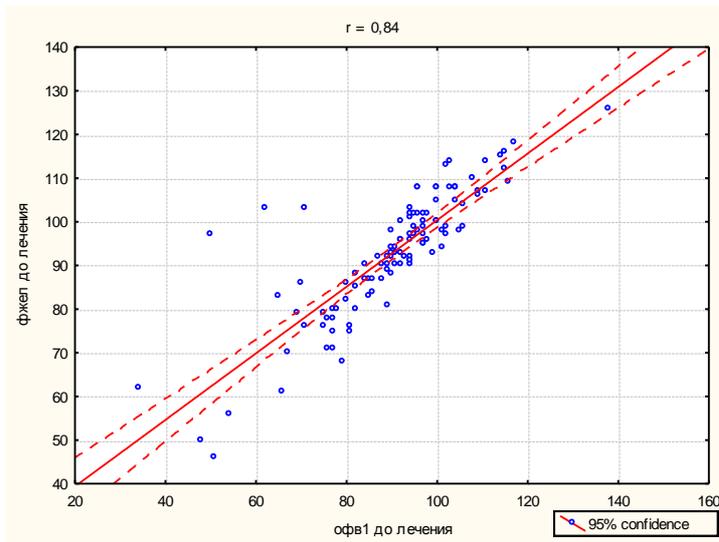


Рисунок 23. Корреляционная зависимость между ОФВ1 и ФЖЕЛ у больных саркоидозом до лечения

В сравнении с пациентами со стабильной в течение 6 месяцев рентгенологической картиной, у больных с признаками прогрессирующих изменений на рентгенограмме значение ОФВ1 было достоверно ниже ( $93.9 \pm 14.1\%$ Д и  $83.1 \pm 16.3\%$ Д, соответственно,  $p=0.004$ , рис.24).

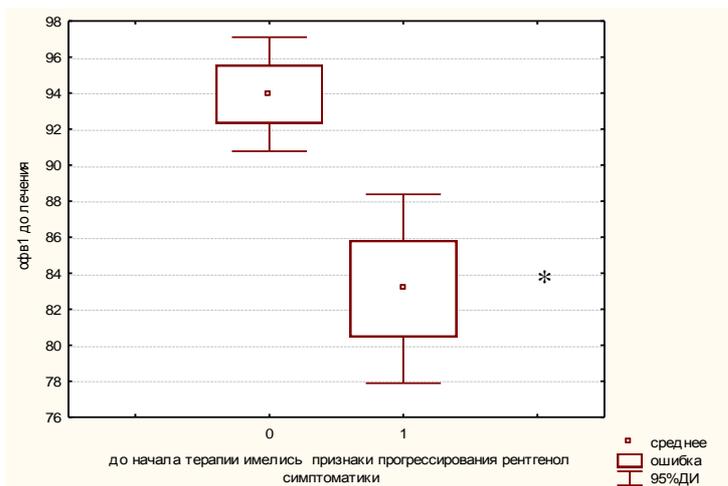


Рисунок 24. ОФВ1 у 76 больных со стабильной (1) и 37 пациентов с прогрессирующей (0) в течение 6 месяцев рентгенологической картиной внутригрудного саркоидоза: \* -  $p = 0.004$

При анализе ФЖЕЛ выявлялись похожие зависимости ( $95.4 \pm 13.7\%Д$  и  $88.13 \pm 13.9\%Д$ , соответственно,  $p=0.009$ ). Таким образом, отрицательная динамика проявлений внутригрудного саркоидоза на рентгенограммах грудной клетки до начала терапии могла сказываться на прогнозе заболевания.

У 12 больных (10.6%) индекс Тиффно (ИТ) оказался ниже 70 (вероятный признак бронхообструктивного синдрома), а у 15 (13.3%) – более 90 (вероятный признак рестриктивных нарушений). Таким образом, в исследуемой группе чаще регистрировались признаки внутрилегочной рестрикции. Подобный вывод был сделан и после анализа показателей ООЛ: у 14 пациентов (12.4%) ООЛ был выше  $140\%Д$ , а у 25 пациентов (22.1%) - ниже  $80\%Д$ . Статистических различий между пациентами разных половых групп по уровню ООЛ не было ( $p>0.05$ ).

При оценке связи параметров функции внешнего дыхания и рентгенологической стадии болезни оказалось, что у ряда больных женского пола с I стадией саркоидоза значения ОФВ1 были ниже нормы ( $92.0 [96.0 - 85.6] \%Д$ ). Снижение ОФВ1 оказалось необратимым в пробе с бронхоспазмолитиками, не сопровождалось значимыми изменениями ИТ, ООЛ и патологическими изменениями легочной паренхимы при КТ. У пациентов мужского пола с I стадией саркоидоза показатели спирограммы были в норме.

Значимых различий функциональных показателей у больных с I и II рентгенологическими стадиями не было. У больных женского пола с III стадией болезни значения ОФВ1 и ФЖЕЛ были достоверно выше, чем при II стадии (для ОФВ1  $96.2 \pm 10.9\%Д$  и  $85.7 \pm 14.4\%Д$ , соответственно,  $p=0.01$ ; для ФЖЕЛ  $96.8 \pm 12.7\%Д$  и  $87.7 \pm 14.4\%Д$ , соответственно,  $p=0.022$ , рис.25).

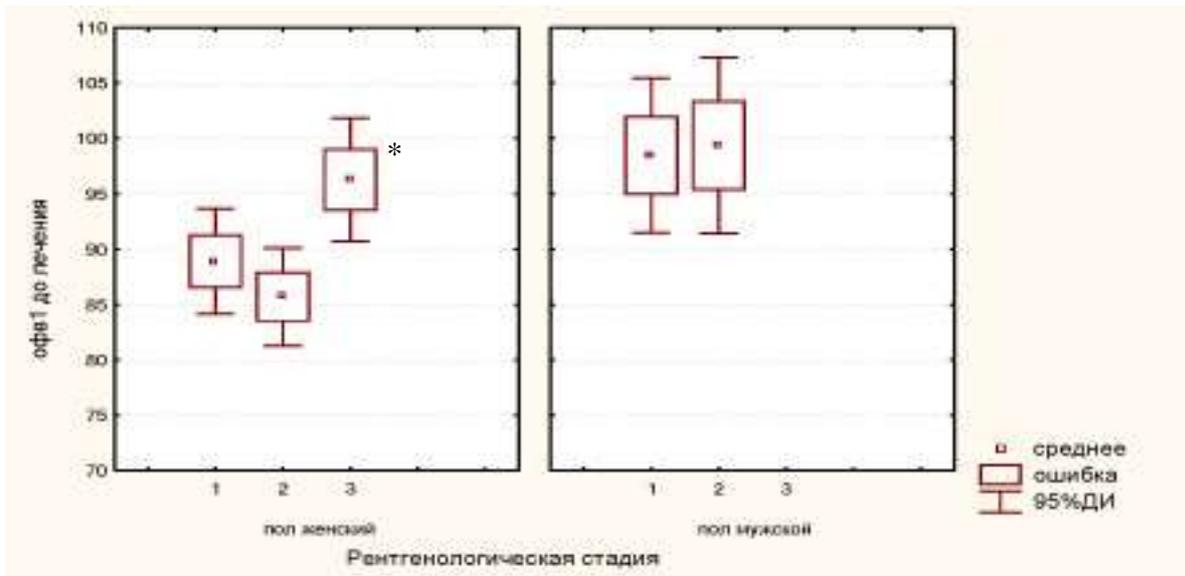


Рисунок 25. Значения ОФВ1 у женщин (график слева) и мужчин (график справа) в зависимости от стадии внутригрудного саркоидоза: \*  $p < 0.05$  в сравнении с I и II стадиями

Достоверных изменений ООЛ, ПОС и ИТ у больных с I, II и III стадиями болезни в группах, разделенных по гендерному признаку, выявлено не было (рис. 26).

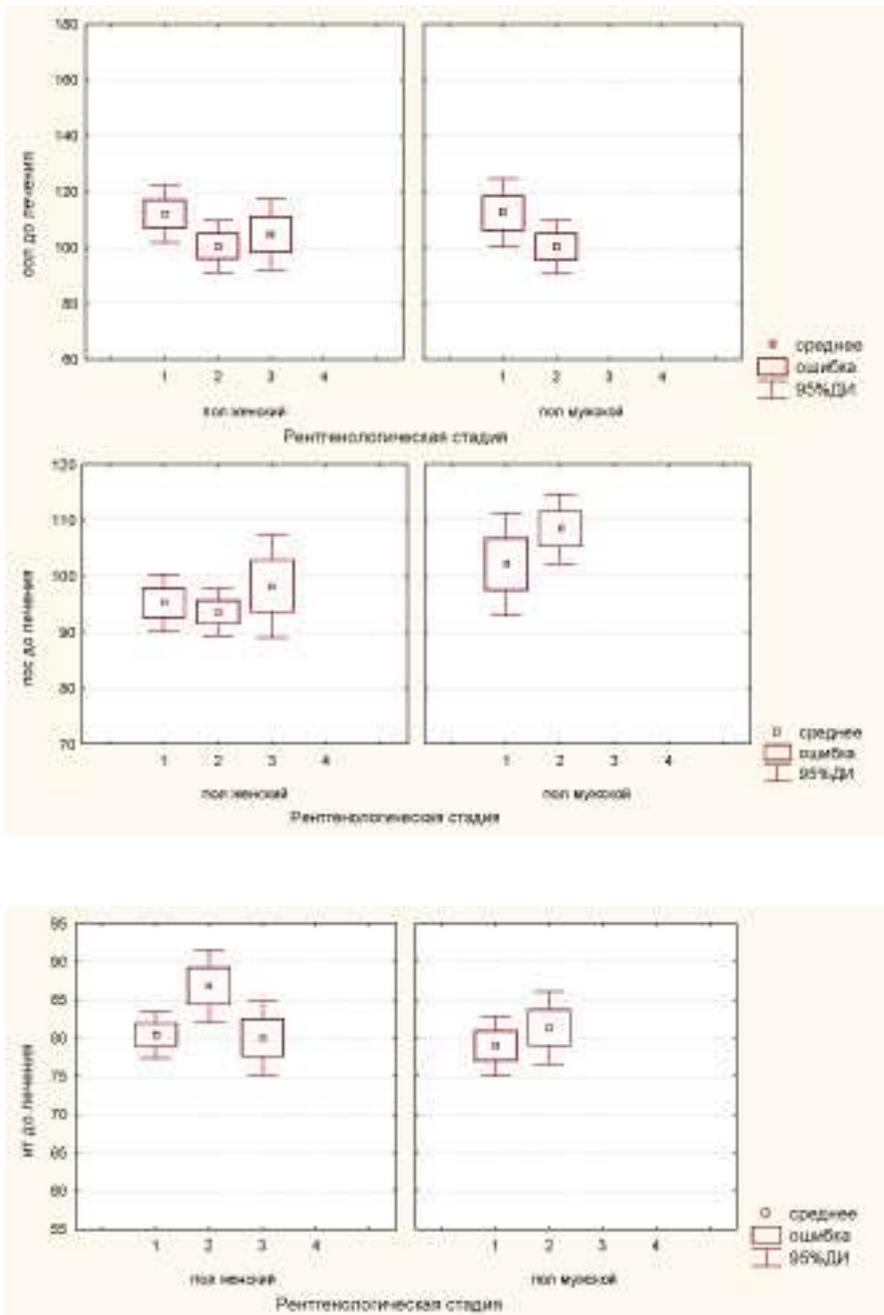


Рисунок 26. Значения ООЛ, ПОС и ИТ при разных рентгенологических стадиях саркоидоза у мужчин и женщин

Таким образом, среди больных без рентгенологических симптомов выраженного легочного фиброза были выявлены пациенты со сниженными показателями ФВД.

У 60 больных (53.1%) показатель диффузионной способности легких (Dlco) был ниже 80% (рис. 27).

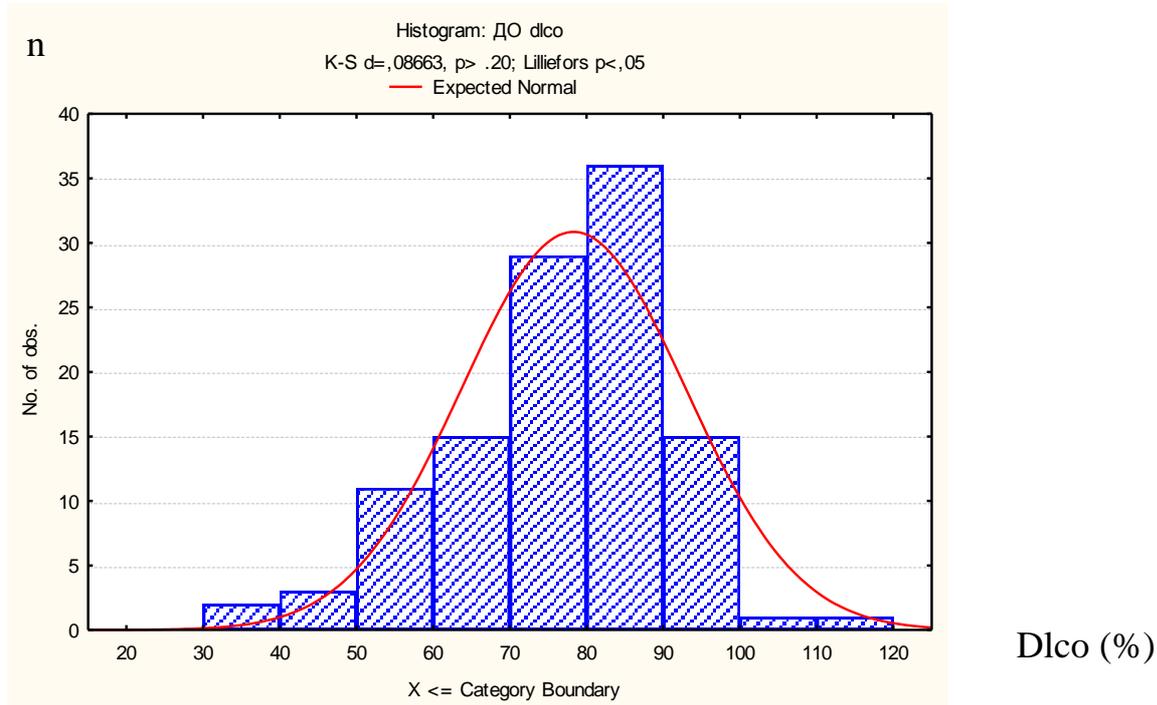


Рисунок 27. Значение Dlco у больных саркоидозом

Достоверного различия между женщинами и мужчинами по уровню Dlco не было ( $76.8 \pm 13.5$  и  $82.8 \pm 17.0$  %Д, соответственно,  $p=0.06$ ), однако возраст пациентов оказывал влияние на величину этого параметра ( $r_s=-0.35$ ;  $p=0.0001$ ). У больных старше 50 лет значение Dlco было меньше, чем у пациентов моложе 40 лет вне зависимости от рентгенологической стадии болезни. Достоверное снижение Dlco отмечалось после 40-летнего возраста примерно у половины пациентов.

Появление признаков поражения легочной паренхимы на рентгенограммах сопровождалось достоверным снижением Dlco. При сравнении больных мужского и женского пола I и II стадий саркоидоза это снижение оказалось значимым (у мужчин  $90.8 \pm 5.5$ %Д и  $79.8 \pm 17.9$ %Д, соответственно,  $p=0.0002$ ; у женщин  $83.3 \pm 10.8$ %Д и  $73.2 \pm 14.4$ %Д, соответственно,  $p=0.003$ , рис.28). Таким

образом, Dlco лучше других функциональных параметров отражал появление изменений легочной паренхимы на рентгенограмме.

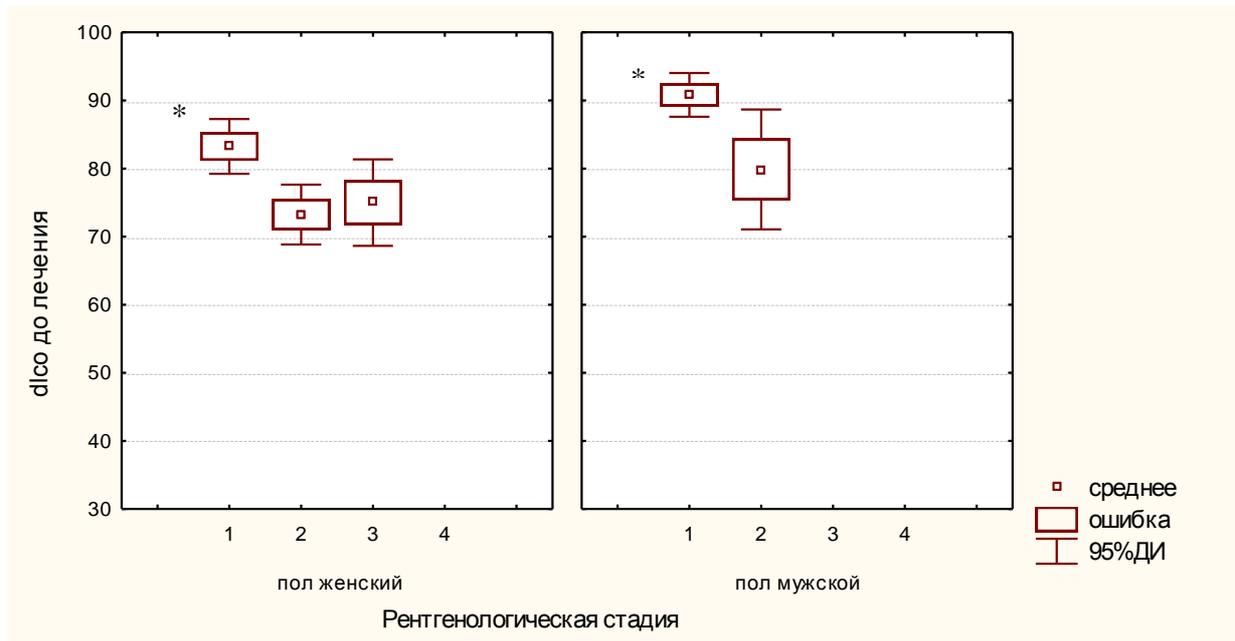


Рисунок 28. Значения Dlco у пациентов мужского и женского пола с разными рентгенологическими стадиями саркоидоза: \*-  $p < 0.004$

О высокой чувствительности Dlco в оценке тяжести болезни говорит тот факт, что у 5 из 9 пациентов с острым течением саркоидоза, но без рентгенологических признаков поражения легочной паренхимы, отмечалась тенденция к снижению Dlco ( $p=0.1$ ), тогда как другие функциональные параметры (ОФВ1, ФЖЕЛ, ПОС и ООЛ) оставались в пределах нормальных значений.

В общей группе была выявлена положительная связь Dlco с ООЛ ( $r=0.33$ ;  $p=0.0001$ ). Однако если при I стадии болезни связь Dlco и ООЛ не прослеживалась ( $r=-0.17$ ;  $p=0.29$ ), то при II стадии она была значимой ( $r=0.44$ ;  $p=0.001$ ) и становилась более прочной в III стадии саркоидоза ( $r=0.52$ ;  $p=0.046$ ). При прогрессировании заболевания между Dlco и ООЛ устанавливается прямая пропорциональная зависимость (рис.29).

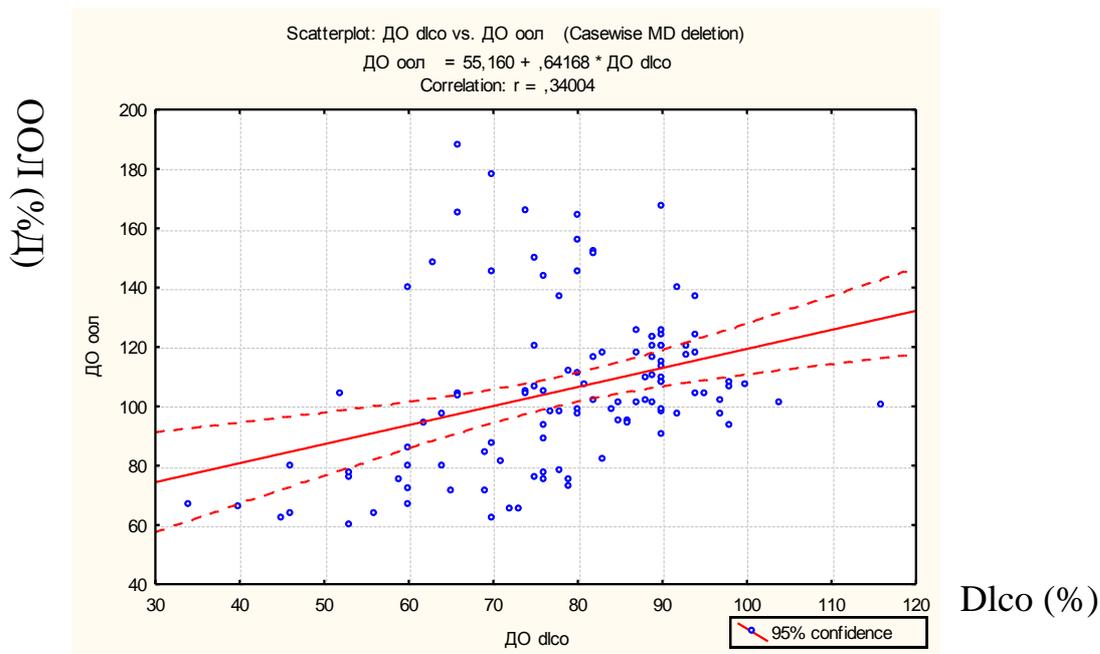


Рисунок 29. Корреляционная зависимость между ООЛ и Dlco при саркоидозе

### 6.3. Оценка активности текущего воспаления

У 9 больных (7.9%) с I и II рентгенологическими стадиями болезни отмечались выраженные клинические проявления активности в виде повышения температуры, узловой эритемы, артритов и периферической лимфаденопатии. У пациентов с 3 стадией болезни подобные признаки не выявлялись. Такие неспецифические симптомы как постепенное снижение веса, слабость, периодический субфебрилитет, артралгии были отмечены у 52 пациентов (46%). Из них у 13 больных (33.3%) диагностирована I стадия, у 32 больных (56.1%) - II стадия и в 7 случаях (41.7%) – III стадия болезни, однако различия по этому признаку были недостоверны ( $p=0.09$ ). Таким образом, клинические признаки воспалительной активности не были напрямую связаны с рентгенологической стадией болезни.

Лабораторная оценка активности системной воспалительной реакции проводилась при помощи исследования уровня неоптерина в плазме крови и анализа цитограммы жидкости БАЛ. Признаком активности считалось наличие прогрессирования рентгенологической симптоматики в течение последних 6 месяцев до включения больного в исследование.

Исследование содержания неоптерина в плазме крови при саркоидозе показало, что этот параметр является независимой характеристикой заболевания: не было выявлено связи уровня неоптерина с полом и возрастом пациентов, функциональными параметрами и показателями цитограммы жБАЛ за исключением слабой корреляционной зависимости с уровнем лимфоцитов ( $r=0.26$ ,  $p=0.027$ ). Медиана неоптерина в общей группе оказалась равной 12.4 [7.6-17.5] нмоль/л.

В жБАЛ оценивалось процентное содержание эпителиоидных клеток, эозинофилов, лимфоцитов и гистиоцитов. В 41% случаев (у 46 пациентов) в жБАЛ присутствовали эпителиоидные клетки. При этом только у 11 пациентов (9.7%) их число было более 5. Достоверных различий между мужчинами и женщинами по этому признаку не обнаруживалось (3.5 [2-5.5] и 2.5 [2-5.0], соответственно,  $p=0.46$ ).

Обнаружено достоверное различие числа эпителиоидных клеток в жБАЛ у пациентов с I и III стадий болезни ( $p=0.02$ ), однако малое количество наблюдений позволяет говорить только о тенденции к повышению числа эпителиоидных клеток в жБАЛ при поражении легочной паренхимы (рис. 30).

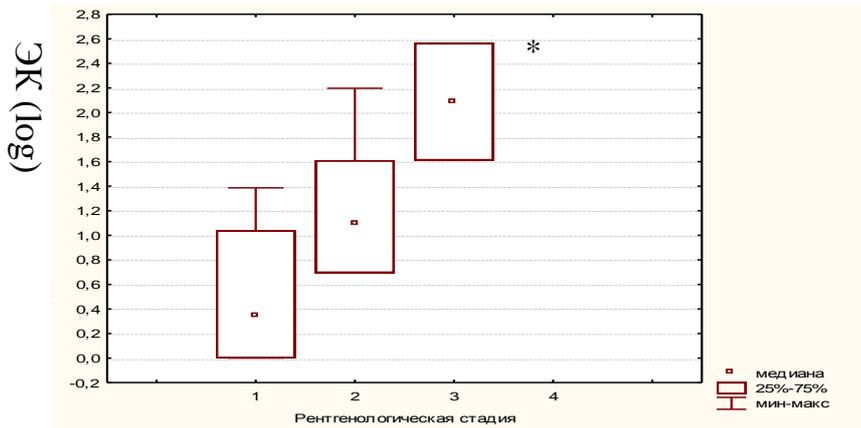


Рисунок 30. Логарифм числа эпителиоидных клеток (ЭК) в жидкости БАЛ при разных рентгенологических стадиях саркоидоза: \* -  $p=0.02$  в сравнении с I стадией

Эозинофилы в жБАЛ выявлены у 31 больного, но всего в 4 случаях относительное количество эозинофилов превышало 5%. Различий между мужчинами и женщинами по этому параметру не было (1.0 [1-3] для женщин и 1.0 [1-2] для мужчин,  $p=0.9$ ). Поскольку у части пациентов в жБАЛ эти клетки не были обнаружены, а нулевые значения параметра оказались неинформативны, в последующих расчетах использовались логарифмы значений уровня эозинофилов. При этом была обнаружена лишь тенденция к нарастанию количества эозинофилов в жБАЛ с увеличением стадии болезни ( $p=0.11$ , рис.31).

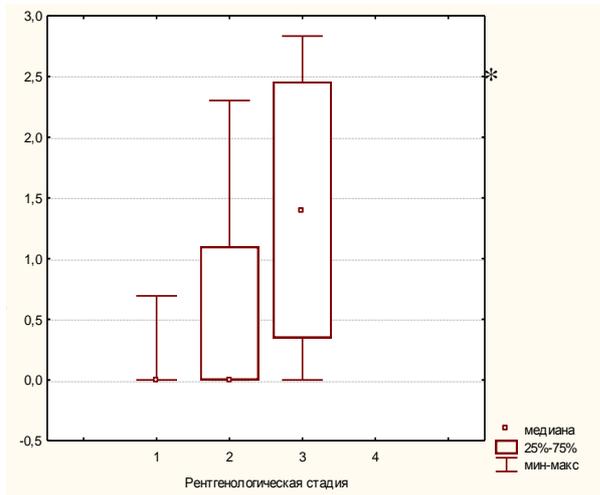


Рисунок 32. Логарифм числа эозинофилов в жБАЛ у больных с разными рентгенологическими стадиями саркоидоза: \* -  $p=0.1$

Эозинофилы в жБАЛ выявлялась у 15.4% пациентов с I стадией болезни, у 35.1% и 26.7% со II и III стадиями, соответственно. Следовательно, появление легочной диссеминации может сопровождаться увеличением числа эозинофилов в дыхательных путях, однако в подавляющем большинстве (3/4) случаев этот показатель оказывается неинформативным.

Была выявлена очень слабая корреляционная зависимость количества эозинофилов и лимфоцитов в жБАЛ в общей группе ( $r=0.21$ ,  $p<0.05$ ). Содержание лимфоцитов и гистиоцитов в жБАЛ у мужчин и женщин не различалось (для лимфоцитов 15 [9-21]% у женщин и 12 [6-30]% у мужчин,  $p=0.59$ ; для гистиоцитов 5 [2-8]% у женщин и 6 [4-7]% у мужчин,  $p=0.6$ ). Количество гистиоцитов в жБАЛ в 3 стадии болезни увеличивалось, однако недостоверно ( $p=0.4$ ).

#### **6.4. Оценка связи прогрессирования рентгенологической симптоматики с другими показателями активности текущего воспаления и тяжести заболевания**

У 37 больных (32.7%) отмечалось прогрессирование рентгенологической симптоматики за последние 6 месяцев болезни. Количество больных со сниженными показателями ОФВ1, ФЖЕЛ и особенно Dlco в этой группе достоверно увеличивалось в сравнении с группой больных без признаков рентгенологического прогрессирования. Различия по показателю ПОС оказались незначимыми (табл.16).

Таблица 16.

Частота нормальных значений ряда функциональных параметров и уровня неоптерина у больных саркоидозом со стабильной и прогрессирующей рентгенологической симптоматикой

Параметр	Количество пациентов (% от общего числа) с нормальным значением параметра		p
	Отсутствие прогрессирования рентгенологических симптомов	Наличие прогрессирования рентгенологических симптомов	
ОФВ1	59 (77.6%)	15 (40.5%)	0.0001
ФЖЕЛ	60 (79.0%)	18 (48.7%)	0.001
ПОС	62 (81.6%)	26 (70.3%)	0.2
Dlco	31 (40.8%)	5 (13.5%)	0.0035

неоптерин	54 (47.8%)	20 (17.7%)	0.009
-----------	------------	------------	-------

Появление отрицательной рентгенологической динамики внутригрудного саркоидоза приводило к высокодостоверному снижению частоты встречаемости нормальных значений Dlco (более чем в 3 раза) и неоптерина (с 48% до 18%,  $p=0.009$ ). При многофакторном анализе связи между прогрессированием рентгенологической симптоматики и другими учитываемыми параметрами наиболее значимой оказалась связь с Dlco ( $p=0.028$ ), в меньшей степени - с неоптерином ( $p=0.06$ ).

### **6.5. Оценка изменений компьютернотомографической картины**

Проводилась оценка КТ выраженности поражения легочной паренхимы по наличию узелковых теней, «матового стекла», консолидаций, ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция и нарушений архитектоники. Статистически достоверных различий в частоте выявления этих паттернов в группе мужчин и женщин не было. Обращало внимание то, что из 39 больных с I стадией болезни у 16 пациентов выявлялись различные изменения легочной паренхимы на КТ в виде узелковых и ретикулярных затемнений, а также зон «матового стекла» выраженностью от 1 до 6 баллов, «невидимые» при обычном рентгенографическом исследовании. У 4 больных с I стадией саркоидоза выявлено утолщение перибронховаскулярного интерстиция минимальной степени. Наличие на КТ признаков интерстициальных изменений легких достоверно чаще сопровождалось снижением Dlco в отличие от других функциональных параметров (табл.17, рис.31).

Различие функциональных показателей у больных саркоидозом с вовлечением легочной ткани и без признаков поражения легких

Функциональный показатель	Значение показателя у больных (n=90) с признаками поражения легочной паренхимы на КТ (M ± m), % Д	Значение показателя у больных (n=23) без признаков поражения легочной паренхимы на КТ (M ± m), %Д
ОФВ1	89.4 ±1.8	94.3±1.9
ФЖЕЛ	92.3±1.6	96.1±1.9
ПОС	95.7±1.9	100.3±2.7
ООЛ	111.7±4.1	103.8±3.1
Dlco	76.2±1.6	86.7±1.9*

Примечание к таблице: \* p=0.002

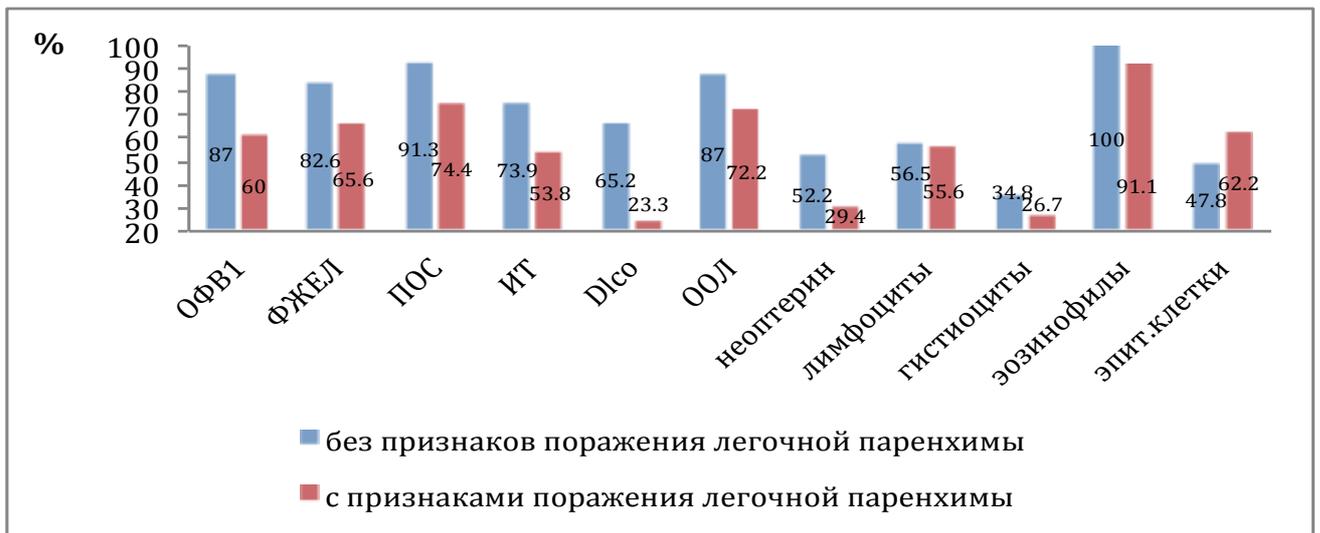


Рисунок 31. Частота выявления нормальных значений функциональных, лабораторных параметров и показателей цитограммы жБАЛ у больных саркоидозом с поражением и без поражения легочной паренхимы на КТ

### 6.5.1. Оценка узелковых затемнений

Множественные узелковые затемнения разной степени выраженности (от 1 до 18 баллов) отмечали у всех 90 пациентов с поражением легочной паренхимы на КТ (рис. 32).

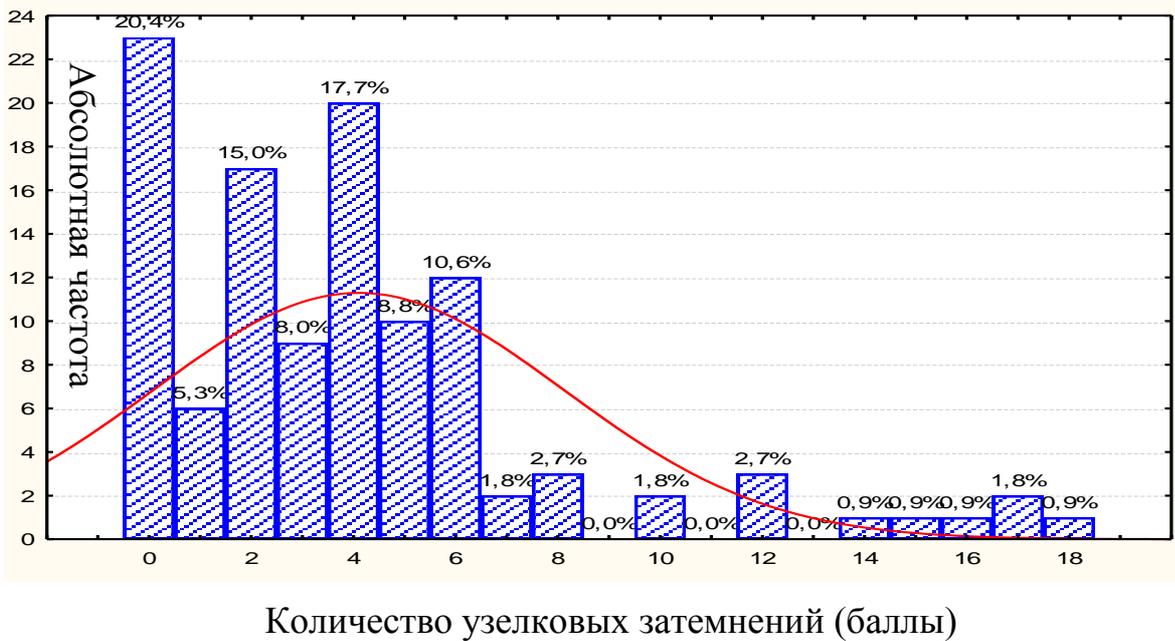


Рисунок 32. Выраженность узелковых затемнений в легочной паренхиме при КТ у больных саркоидозом

Появление узелковых теней в легочной ткани сопровождалось значимым снижением только показателя  $Dl_{CO}$  (с  $88.2 \pm 1.8\%Д$  до  $75.8 \pm 1.6\%Д$ ,  $p=0.0002$ ). При их появлении наблюдали высокодостоверное (более чем в 4 раза: с  $70\%$  до  $16\%Д$ ,  $p=0.00004$ ) снижение частоты встречаемости нормальных значений  $Dl_{CO}$ , а также  $ОФВ1$  (с  $87\%$  до  $55\%Д$ ,  $p=0.038$ ).

Для уточнения характера корреляционной зависимости между узелковым паттерном и другими оценочными параметрами пациенты были разделены на 4

группы: группу с отсутствием узелковых теней на КТ и 3 группы больных с количеством узелковых теней, соответствующих медиане, верхней и нижней квартилям оценочных баллов. Такое деление позволило выявить высокодостоверную связь количества узелковых теней с уровнем DLco ( $r=-0.39$ ;  $p<0.0001$ ) (рис.33). При этом у пациентов старше 50 лет эта связь была более значимой ( $r=-0.43$ ;  $p=0.0008$ ). Также выявлялась достоверная связь с уровнем неоптерина крови ( $r=-0.31$ ;  $p=0.01$ ). Связь с другими учитываемыми параметрами оказалась недостоверной.

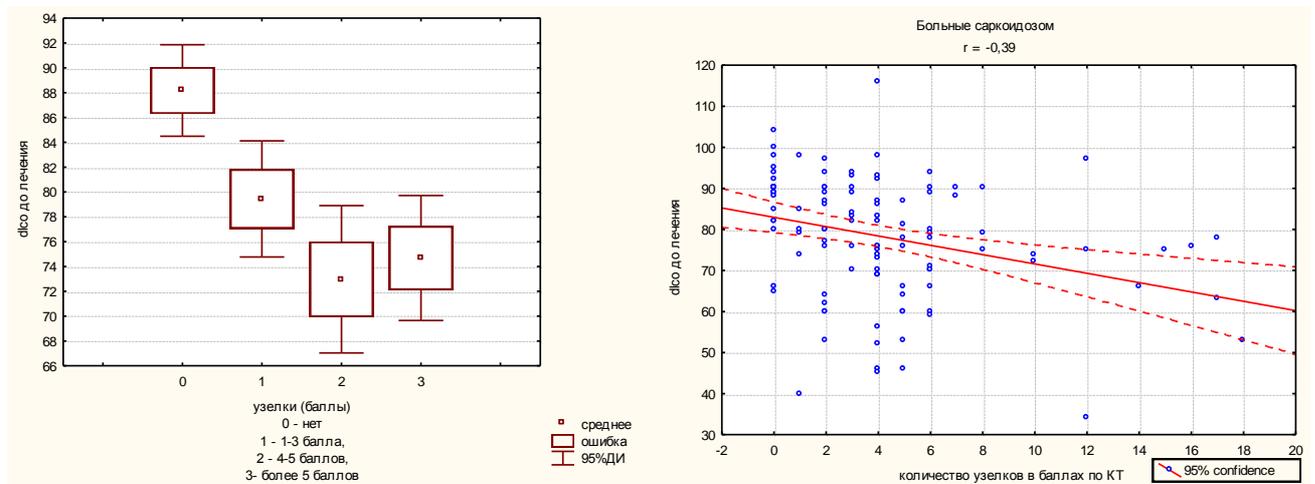


Рисунок 33. Зависимость уровня DLco и количества узелковых затемнений в легочной паренхиме на КТ (0 – отсутствие; 1- интенсивность затемнения 1-2 балла; 2- интенсивность затемнения 4-5 баллов, 3- интенсивность затемнения более 5 баллов) при саркоидозе

### 6.5.2. Оценка интерстициальных затемнений по типу «матового стекла»

Изменения легочного интерстиция по типу «матового стекла» выраженностью от 1 до 14 баллов отмечали у 50 из 90 больных (55.6%) с поражением легочной паренхимы. Установлена слабая корреляционная

зависимость степени выраженности (в баллах) «матового стекла» с ОФВ1 ( $r_s = -0.25$ ;  $p=0.007$ ) и ПОС ( $r_s = -0.21$ ;  $p=0.02$ ) и уровнем лимфоцитов жБАЛ ( $r_s=0.21$ ;  $p=0.022$ ). Вместе с тем, при многофакторном анализе установлено, что интенсивность «матового стекла» была значимо связана только с неоптеринем плазмы крови ( $p=0.01$ ).

Вопреки ожиданиям корреляционная зависимость «матового стекла» с уровнем Dlco оказалась довольно слабой ( $r_s=-0.33$ ;  $p=0.0003$ ), однако появление этого паттерна сопровождалось статистически значимой редукцией Dlco (с  $81.1\pm 1.6$  до  $73.1\pm 2.5\%$ Д,  $p=0.005$ ). Степень выраженности «матового стекла» равная 3 и более баллам соответствовала снижению частоты нормальных значений Dlco в 3 раза. При ранжировании пациентов по степени выраженности признаков «матового стекла» на 3 группы (группа без признаков этого паттерна, группа со степенью выраженности паттерна от 1 до 2 баллов и более 2 баллов) оказалось, что кроме Dlco данные изменения отражал уровень неоптерина плазмы крови, а также уровень лимфоцитов жБАЛ (табл. 18).

Таблица 18.

Связь Dlco, лимфоцитоза жБАЛ и неоптерина плазмы крови с выраженностью изменений легочной паренхимы на КТ по типу «матового стекла» при саркоидозе

Степень «матового стекла» выраженности	Dlco (M±m), %Д	Неоптерин (M±m), нмоль/л	Лимфоцитоз жБАЛ (M±m), %
0 баллов (n=63)	81.6±13.5	12.4±11.8	16.3±15.5
1-2 балла (n=25)	75.9±11.9	12.7±4.6	25.7±20.1
Более 2 баллов (n=25)	72.5±17.7 *	29.7±27.4 **	24.6±20.6*

Примечание к таблице: \*  $p<0.009$ ; \*\*  $p<0.0005$  с группой без затемнений на КТ по типу «матового стекла»

При нарастании степени выраженности «матового стекла» на КТ снижалась частота встречаемости нормальных показателей ОФВ1 (с 76% до 48%,  $p=0.02$ ), ООЛ (с 87% до 47%,  $p=0.001$ ), Dlco (с 43 до 16%,  $p=0.018$ ) и неоптерина (с 52% до 0%,  $p=0.0007$ ). Полученные данные свидетельствуют о формировании функциональных нарушений лишь у части этих больных и о высокой информативности исследования уровня неоптерина при оценке прогрессирующих воспалительных изменений легочного интерстиция.

### 6.5.3. Оценка выраженности консолидаций легочной паренхимы

Периферические консолидации от 1 до 8 баллов выявляли у 27 из 90 больных (30%) с легочной диссеминацией. Значение Dlco у больных без консолидаций и с консолидациями в легочной паренхиме оказалось  $80.5 \pm 1.5$  и  $71.5 \pm 2.9\%$ Д, соответственно ( $p=0.04$ ). Среди лабораторных параметров уровень эозинофилов жБАЛ был слабо связан с выраженностью этих затемнений ( $r=0.2$ ,  $p=0.016$ ).

При делении пациентов по степени выраженности консолидаций на 3 группы (группа без признаков этого паттерна, группа со степенью выраженности паттерна от 1 до 2 баллов и более 2 баллов) оказалось, что эти изменения отражали уровень Dlco, ОФВ1 и неоптерина плазмы крови (табл.19).

Таблица 19.

Связь Dlco, неоптерина плазмы крови и ОФВ1 с выраженностью изменений легочной паренхимы по типу консолидаций при саркоидозе

Степень консолидаций	выраженности	Dlco ( $M \pm m$ ), %Д	Неоптерин ( $M \pm m$ ), нмоль/л	ОФВ1 ( $M \pm m$ ), %Д
0 баллов (n=86)		$80.5 \pm 13.8$	$15.8 \pm 19.1$	$91.9 \pm 13.5$

1-2 балла (n=18)	74.2±15.8	13.9±7.7	90.4±19.7
Более 2 баллов (n=9)	64.4± 13.7 *	27.5±9.6 **	74.3±20.9 **

\*  $p < 0.003$  ; \*\*  $p < 0.03$  с группой без затемнений на КТ по типу консолидаций

#### 6.5.4. Оценка ретикулярных затемнений

Ретикулярные затемнения выраженностью от 1 до 9 баллов выявляли у 51 пациента (в 56.7%) из 90 больных с поражениями легочной паренхимы на КТ. У 6 из них оказалась I стадия болезни, а степень выраженности этого паттерна достигала 6 баллов.

Показатель Dlco отражал степень ретикулярных затемнений в легочной паренхиме ( $r_s = -0.33$ ;  $p = 0.004$ ), причем связь показателя с этим паттерном была более тесной при имеющейся у пациента одышке ( $r_s = -0.34$ ,  $p = 0.036$ ) или признаках рентгенологического прогрессирования болезни ( $r_s = -0.56$ ,  $p = 0.003$ ) (рис. 34, 35).

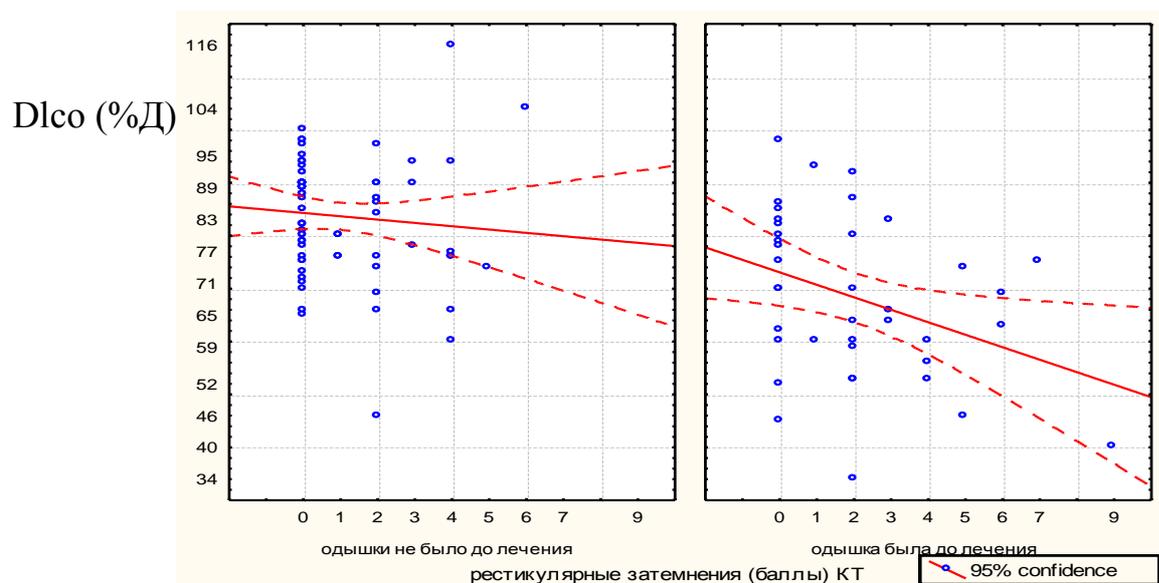


Рисунок 34. Связь Dlco (% Д) с ретикулярными затемнениями (в баллах) у больных саркоидозом с одышкой и без одышки до начала терапии

Dlco (%Д)

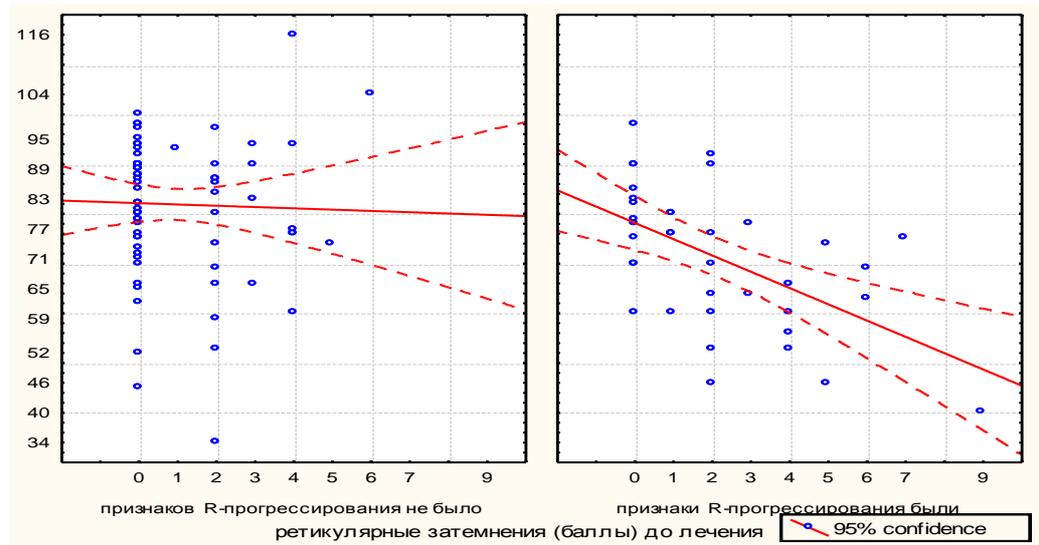


Рисунок 35. Связь Dlco (% Д) с ретикулярными затемнениями (в баллах) у больных саркоидозом при стабильном течении болезни и признаках рентгенологического прогрессирования заболевания

Появление ретикулярных затемнений приводило к достоверно ( $p=0.015$ ) более частому (более чем в 2 раза- с 41.9% до 19.6%) снижению Dlco. ОФВ1 и ФЖЕЛ при этом также достоверно снижались ( $p=0.0008$  и  $p=0.011$ , соответственно). Нарастание ретикулярных затемнений сопровождалось значимым снижением частоты встречаемости нормальных показателей ОФВ1 (с 79 до 28%,  $p=0.0002$ ) и Dlco (с 42% до 17%,  $p=0.03$ ). Среди лабораторных параметров значимым оказался уровень эозинофилов жБАЛ ( $r=0.23$ ,  $p=0.012$ ).

При разделении пациентов по степени выраженности ретикулярных затемнений на 3 группы (группа без признаков этого паттерна, группа со степенью выраженности паттерна от 1 до 2 баллов и более 2 баллов) оказалось, что из всех параметров достоверно отражали этот паттерн Dlco, уровень неоптерина плазмы крови и ОФВ1 (табл. 19).

Связь Dlco, неоптерина плазмы крови и ОФВ1 с выраженностью изменений легочной паренхимы по типу ретикулярных затемнений на КТ при саркоидозе

Степень выраженности ретикулярных затемнений	Dlco (M±m), %Д	Неоптерин (M±m), нмоль/л	ОФВ1 (M±m),%Д
0 баллов (n=62)	82.5±11.3	12.3±10.2	92.6±13.5
1-2 балла (n=27)	73.4±15.8 *	19.1±15.6	94.4±15.4
Более 2 баллов (n=24)	71.1± 19.1 *	30.9±36.6 ***	81.4±18.2 **

\* p<0.006; \*\* p<0.001; \*\*\* p<0.04 с группой без ретикулярных затемнений на КТ

#### 6.5.5. Оценка утолщений перибронховаскулярного интерстиция

Утолщение перибронховаскулярного интерстиция (от 1 до 10 баллов) было отмечено у 40 из 90 больных (в 44.4%) с признаками КТ поражения легочной паренхимы. Среди них оказались 4 пациента с I стадией болезни со степенью выраженности паттерна до 4 баллов. Выявлялась отрицательная корреляционная зависимость между степенью утолщения перибронховаскулярного интерстиция и значениями Dlco, а также ОФВ1 ( $r_s=-0.37$ ,  $p=0.00005$  и  $r_s=-0.24$ ;  $p=0.009$ , соответственно). Вероятность регистрации нормальных значений Dlco при появлении утолщений центрального интерстиция снижалась почти в 3 раза ( $p=0.004$ ), а нарастание степени их выраженности сопровождалось достоверным снижением частоты встречаемости нормальных значений Dlco (с 41% до 7%,  $p=0.009$ ) и неоптерина (с 47% до 14%,  $p=0.03$ ).

При разделении пациентов по степени выраженности утолщений перибронховаскулярного интерстиция на 3 группы (группа без признаков этого паттерна, группа со степенью выраженности паттерна от 1 до 2 баллов и более 2 баллов) оказалось, что из всех параметров достоверно отражали этот паттерн только ОФВ1, ПОС и Dlco (табл.20).

Таблица 20.

Связь Dlco, ОФВ1 и ПОС с выраженностью изменений легочной паренхимы по типу утолщений перибронховаскулярного интерстиция при саркоидозе

Степень выраженности утолщений перибронховаскулярного интерстиция	Dlco (M±m), %Д	ПОС (M±m), %Д	ОФВ1 (M±m), %Д
0 баллов (n=73)	81.9±12.2	98.7±15.9	92.1±13.6
1-2 балла (n=23)	71.6±17.9	98.3±15.2	94.2±15.4
Более 2 баллов (n=17)	69.6±13.8 **	85.1±15.8*	78.0±20.0 **

\* p<0.05; \*\* p=0.002 с группой больных без утолщений перибронховаскулярного интерстиция на КТ.

Степень утолщения перибронховаскулярного интерстиция была связана с количеством эозинофилов жБАЛ (r=0.3, p=0.01), а связь с уровнем неоптерина плазмы крови была недостоверна (p=0.07).

#### 6.5.6. Оценка нарушения архитектоники легочной паренхимы

Нарушение архитектоники было незначительным (от 1 до 6 баллов) и выявлялось у 10 из 90 (в 11.1%) пациентов с поражением легочной паренхимы.

Степень выраженности этого паттерна была связана ( $r=0.3$ ) с изменениями скоростных параметров функции внешнего дыхания: ОФВ1 ( $p=0.0001$ ) и ФЖЕЛ ( $p=0.002$ ).

У 21 пациента (18.6%) в биоптатах легочной ткани, полученных при трансбронхиальной биопсии, обнаруживали утолщение межальвеолярных перегородок различной степени. Факт наличия утолщений не был достоверно связан с рентгенологической стадией болезни ( $p=0.5$ ) и с изменениями функциональных параметров дыхания. В 6 случаях (28.6%) наличия этих изменений сопровождалось снижением ОФВ1 и в 5 (28.6%) - ФЖЕЛ ( $p=0.4$  и  $0.5$ , соответственно). Снижение  $D_{lco}$  было выявлено только у 12 пациентов (57.1%), что также оказалось статистически незначимо ( $p=0.2$ ). Таким образом, утолщение межальвеолярных перегородок в трансбронхиальном биоптате, выявляемое при помощи визуальной оценки, можно считать малозначимым для определения тяжести течения саркоидоза признаком.

## **6.6. Разделение пациентов на группы**

После проведенного обследования пациенты были определены в одну из 3 групп в соответствии с выбранной тактикой их ведения. 36 пациентам (31.9%) был назначен преднизолон в суточной дозе 0.3-0.4 мг/кг в течение 2-4 месяцев с последующим снижением до поддерживающей дозы 10-12.5 мг/сутки (1 группа). 21 больному (18.6%) назначался плаквенил в суточной дозе 400 мг (2 группа). Группу наблюдения (3 группа) составили 56 больных (49.5%), лечение которым не проводилось. Динамическая оценка учитываемых параметров проводилась через 1 год от начала исследования. Отдаленный результат оценивался спустя 3 года после окончания лечения, в течение которых пациенты не получали

противовоспалительную терапию и продолжали наблюдаться амбулаторно (контрольные визиты каждые 3-6 месяцев). Определение пациентов в группы не было рандомизированным. Группы сопоставлялись по основным клиническим, лабораторным, функциональным и рентгенологическим параметрам, а различающие их признаки учитывались при оценке результата лечения.

Выделенные группы оказались сопоставимы ( $p=0.1$ ) по возрасту, полу, длительности болезни, функциональным параметрам (ОФВ1, ФЖЕЛ, ПОС, ИТ, ООЛ, Dlco) и параметрам цитограммы жБАЛ, а также по наличию одышки. Больные с признаками активности текущего воспаления преобладали в 1 группе: уровень неоптерина у них был достоверно выше, чем в 3 группе ( $p=0.003$ ) и недостоверно выше, чем во 2 группе ( $p=0.11$ ). У больных 1 и 2 групп в сравнении с пациентами 3 группы достоверно чаще отмечались признаки рентгенологического прогрессирования болезни за последние месяцы перед началом исследования ( $p=0.039$ ). Таким образом, терапию стероидами и плаквенилом начинали чаще при признаках рентгенологического прогрессирования болезни (табл. 21).

Таблица 21.

## Сопоставление групп больных саркоидозом по основным параметрам

Номер группы, (n)	Женский пол, n (%)	Возраст, $M \pm \sigma$ , годы	Наличие одышки, n (%)	Неоптерин, $M \pm \sigma$ , нмоль/л	Прогрессирование рентгенологических проявлений, n (%)
1 (36)	27 (75%)	48 $\pm$ 10.2	20 (44.4%)	25.2 $\pm$ 26.1	16 (44.4%)
2 (21)	17 (81%)	49 $\pm$ 9.5	9 (42.9%)	14.2 $\pm$ 10.8	12 (21.4%)
3 (56)	41 (73%)	44 $\pm$ 14.3	14 (25%)	10.9 $\pm$ 5.7*	9 (42.9%)**

Примечание к таблице: \* $p=0.003$ ; \*\*  $p=0.039$  с группами 1 и 2.

У пациентов 1 группы поражение легочной паренхимы по данным КТ зафиксировано в 91.6% случаев, во 2 группе – у 90.5% больных, а в 3 группе – только у 67.9% больных (отличие 3 группы достоверно,  $p=0.009$ ). В 3 группе количество пациентов с I стадией болезни было больше чем в остальных группах. В 1 и 2 группах преобладали больные со II стадией саркоидоза (табл. 22).

Таблица 22.

## Рентгенологические стадии саркоидоза у больных разных групп

№ группы	I стадия, n (%)	II стадия, n (%)	III стадия, n (%)
1	6 (16.7%)	24 (66.7%)	6 (16.7%)
2	7 (33.3%)	11 (52.4%)	3 (14.2%)
3	26 (46.4%)	22 (39.3%)	8 (14.3%)

Таким образом, характеристики болезни среди пациентов 3 группы были более благоприятными (меньшее количество больных с изменениями легочной паренхимы на КТ и прогрессированием рентгенологических изменений за последние месяцы болезни, меньший уровень неоптерина крови), тогда как 1 и 2 группы оказались сопоставимы по всем основным параметрам.

### 6.7. Оценка динамики учитываемых параметров

В течение первого года 46 из 113 пациентов выздоровели, а у 67 пациентов (59%) сохранялись клинические, рентгенологические и функциональные симптомы саркоидоза различной степени выраженности. У 14 из этих 67 пациентов (20.9%) через 3 года было зарегистрировано исчезновение всех

симптомов болезни без дополнительной терапии. У 42 больных (37.2%) сохранялись рентгенологические проявления болезни, сопровождавшиеся в ряде случаев стойкими (без признаков прогрессирования) функциональными нарушениями. У остальных 11 человек (9.7%) заболевание стало прогрессировать (появлялись или нарастали рентгенологические изменения в легочной паренхиме), при этом чаще – у больных 1 группы (8 пациентов относились к 1 группе, 2 больных - ко 2 группе и 1 пациент - к 3 группе, различие достоверно,  $p=0.01$ ) (рис. 36).



Рисунок 36. Исходы саркоидоза

На фоне лечения преднизолоном (1 группа) признаки заболевания исчезли у 12 из 36 больных (33.3%) в течение года. Терапия плаквенилом (2 группа) за это

время привела к выздоровлению 3 из 21 пациента (14.3%). В группе наблюдения (3 группа) через год выздоровели 31 из 56 больных (55.4%). За 3 последующих года количество выздоровевших пополнилось за счет 3 пациентов 1-ой группы, 5 пациентов - 2-ой и 6 человек - 3-ей. Это изменило характер взаимоотношений между группами: различия между 1 и 2 группами стало незначимым ( $p=0.35$ ), тогда как в 3 группе относительное количество выздоровевших оставалось по-прежнему достоверно выше ( $p<0.006$ ) (рис. 37).

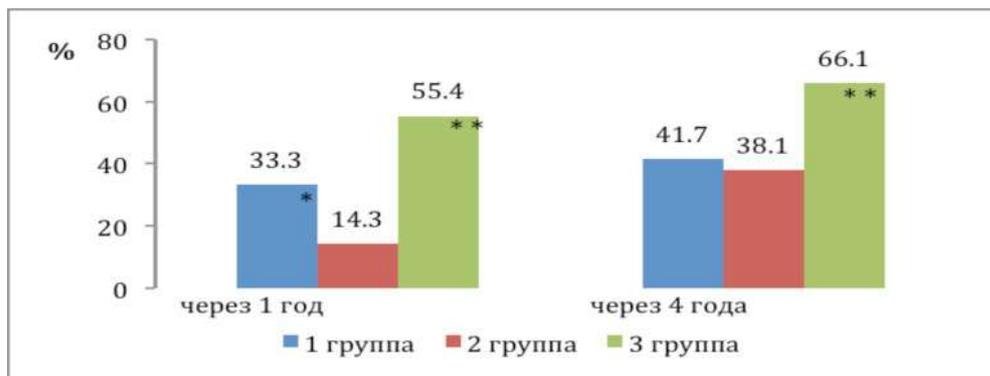


Рисунок 37. Частота (в %) выздоровления в группах через 1 год и через 4 года от начала исследования: \*- различие со 2 группой достоверно ( $p=0.026$ ); \*\* - различие со 2 группой достоверно ( $p<0.006$ )

Уменьшение и исчезновение клинических симптомов активности болезни на фоне терапии преднизолоном происходило в течение первого месяца, тогда как во 2 и 3 группе улучшение состояния больных отмечалось не ранее чем через несколько месяцев. Исчезновение одышки произошло у 26 из 39 больных в разные сроки. В 1-ой группе одышка сохранялась у 16.7% больных (исходно фиксировалась у 44.4%,  $p=0.01$ ), во 2-ой – у 9.5% (исходно была у 42.9% больных,  $p=0.02$ ), в 3-й – у 8.9% (исходно была у 25%,  $p=0.027$ ). Достоверных различий по частоте снижения одышки между группами не было. Непродуктивный малоинтенсивный кашель сохранялся в группах с одинаковой частотой (не более

чем у 4% пациентов в группе) и при этом не зависел от рентгенологической стадии болезни.

Динамика функциональных показателей оказалась следующей: через год после включения пациента в исследование нормальные значения ОФВ1 регистрировались у 85 (75%) пациентов (различие с исходным количеством пациентов с нормальными значениями ОФВ1 оказалось недостоверным,  $p=0.01$ ). В последующем из этих 85 больных у 52 (61.2%) отмечалось выздоровление, а у 7 (8.2%) – прогрессирование болезни.

Похожая динамика наблюдалась и в отношении ФЖЕЛ. Нормальные значения ФЖЕЛ через год выявлялись у 89 больных (исходно - у 78 пациентов). При этом 53 больных (59.5%) выздоровели, в то время как среди пациентов со сниженным значением параметра выздоровление в конце исследования зафиксировано в 29% случаев.

При оценке динамики абсолютных значений ОФВ1, ФЖЕЛ и D<sub>lco</sub> в группах оказалось, что высокодостоверное повышение значений происходило только при исходно сниженном их уровне ( $p=0.00001$ ,  $p=0.00002$ ,  $p=0.00003$ , соответственно, рис. 38).

% Д

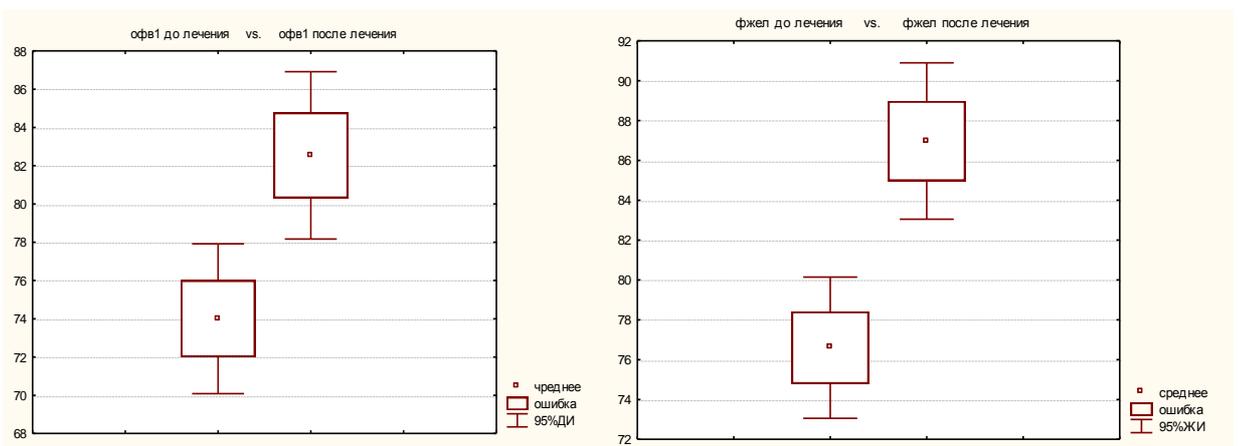


Рисунок 38. Динамика ОФВ1, ФЖЕЛ и D<sub>lco</sub> при исходном их снижении у больных саркоидозом через год после начала исследования

Это заключение подтвердил результат многофакторного анализа, показавший, что значимое изменение этих параметров было наиболее тесно связано с исходным уровнем ( $p=0.00002$ ,  $p=0.000002$ ,  $p=0.0005$ , соответственно), а не с видом лечения ( $p=0.6$ ) и не с рентгенологической стадией болезни ( $p=0.2$ ). Следовательно, сравнивать эффективность различных методов терапии на основании оценки степени прироста функциональных параметров оказывается некорректным.

Динамика внутригрудной лимфаденопатии не зависела от выбранного метода ведения пациентов (табл. 22). По истечении срока лечения (наблюдения) увеличение внутригрудных лимфоузлов сохранялось у 26 больных (23%). Из них только 8 человек (30.1%) выздоровели в течение последующих 3-х лет.

Таблица 22.

Динамика внутригрудной лимфаденопатии у больных саркоидозом 1, 2 и 3 групп

№ группы, (n)	Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии, n (%)	Сохранение внутригрудной лимфаденопатии, n (%)
1 (36)	28 (77.8%)	8 (22.2%)
2 (21)	13 (61.9%)	8 (38.1%)
3 (56)	46 (82.1%)	10 (17.9%)

Эффективность лечения преднизолоном была максимальна в I и III рентгенологической стадии болезни. Так, 5 пациентов (83%) с I стадией и 3 пациента (50%) с III стадией саркоидоза выздоровели, в то время как количество выздоровевших больных со II стадией было 29.2%. На фоне терапии плаквенилом различий в частоте выздоровления у пациентов с разными стадиями болезни не было, тогда как в группе наблюдения выявлено высокодостоверное различие в

частоте выздоровления между пациентами с I и II стадиями (92.3% и 50%, соответственно,  $p=0.0014$ ), свидетельствующее о высокой вероятности спонтанного выздоровления при наличии у больных саркоидозом только внутригрудной лимфаденопатии.

При сравнении эффективности двух вариантов лекарственной терапии оказалось, что в сравнении с плаквенилом преднизолон оказывал значительно больший позитивный эффект на динамику КТ картины ( $p=0.02$ ) без учета других факторов. Кроме того выявлена сильная тенденция в различии по этому признаку 1 группы и группы наблюдения ( $p=0.058$ ).

За период лечения и наблюдения за пациентами динамика всех КТ паттернов в общей группе была достоверной за исключением ретикулярных затемнений ( $p=0.25$ ) и нарушений архитектоники легочной паренхимы ( $p=0.69$ ). Узелковые затемнения претерпели следующие изменения: у 70 (61.9%) больных их количество достоверно уменьшилось, у 7 (6.2%) – увеличилось, а у 36 (31.9%) не изменилось. В 1 группе отмечено минимальное (на 2 балла) увеличение количества узелковых затемнений у 1 пациента (2.8%), тогда как в других группах отрицательная динамика (прирост до 8 баллов) наблюдалась чаще: после курса плаквенила в 9.5%, а в 3 группе в 7.1% (табл. 23).

Таблица 23.

Динамика узелковых затемнений у больных саркоидозом 1, 2 и 3 групп

№ группы	Без динамики, n (%)	Уменьшение количества, n (%)	Увеличение количества, n (%)
1 (36)	5 (13.9%)	30 (83.3%)	1 (2.8%)
2 (21)	7 (33.3%)	12 (57.1%)	2 (9.5%)
3 (56)	24 (42.7%)	28 (50.0%)	4 (7.14%)

Терапия преднизолоном приводила к наиболее выраженному уменьшению интенсивности узелковых затемнений (табл. 24).

Таблица 24.

## Динамика КТ паттернов у больных разных групп

КТ паттерн	Исходно			Через 1 год		
	Ме или средние (Q25-Q75), баллы			Ме или средние (Q25-Q75), баллы		
	1 группа (n=36)	2 группа (n=21)	3 группа (n=56)	1 группа (n=36)	2 группа (n=21)	3 группа (n=56)
узелковые затемнения	4 (2-6)	4 (2-5)	3 (0-5)	1.1 (0-2)	2 (0-3)	1.6(0-2.5)
«матовое стекло»	2 (0-5)	1.8 (0-3)	1.2 (0-2)	0.7(0-0)	1.0 (0-2)	0.4 (0-0)
периферические консолидации	0.9 (0-2)	0.8 (0-1)	0.3 (0-0)	0.4(0-0)	0.4(0-0)	0.2 (0-0)
ретикулярные затемнения	1.5 (0-3)	2 (0-4)	1.4 (0-2)	0.5 (0-2)	2 (0-4)	0.7(0-0.5)
нарушение архитектоники	0.5 (0-0)	0.3 (0-0)	0.08 (0-0)	0.4 (0-0)	0.6 (0-0)	0.1 (0-0)
утолщение перибронхо-васкулярного интерстиция	1 (0-2.5)	1.9 (0-2)	0.5 (0-0)	0.9 (0-1)	1 (0-2)	0.2 (0-1)

Регресс изменений по типу «матового стекла» произошел у 43 (38%), а прогрессирование - у 5 (4.4%) пациентов, среди которых не было больных 1 группы (табл. 25).

Динамика затемнений по типу «матового стекла» у больных саркоидозом

№ группы (n)	Количество больных без динамики затемнений, n (%)	Количество больных с регрессом затемнений, n (%)	Количество больных с прогрессированием затемнений, n (%)
1 (36)	16 (44.4%)	20 (55.6%)	0
2 (21)	12 (57.1%)	7 (33.3%)	2 (9.5%)
3 (56)	37 (66.1%)	16 (28.6%)	3 (5.4%)

Терапия преднизолоном наиболее значительно снижала степень выраженности «матового стекла» ( $p=0.0001$ ). В меньшей степени, но достоверные ( $p=0.002$ ) изменения происходили в группе наблюдения, в то время как назначение плаквенила не влияло достоверно на динамику паттерна (см. табл. 24).

У 15 больных (13.3%) на КТ сохранялись небольшие (до 4 баллов) зоны консолидации. Количество консолидаций уменьшилось у 23 (20%), а увеличилось у 5 (4.4%) больных, однако значимых различий между 1 и 2 группами по частоте динамики консолидаций не выявлялось (табл. 26).

Таблица 26.

Динамика затемнений по типу консолидаций у больных саркоидозом

№ группы (n)	Количество больных без динамики затемнений, n (%)	Количество больных с регрессом затемнений, n (%)	Количество больных с прогрессированием затемнений, n (%)
1 (36)	25 (69.4%)	10 (27.8%)	1 (2.8%)
2 (21)	15 (71.4%)	5 (23.8%)*	1 (4.8%)

3 (56)	45 (80.4%)	8 (14.3%)*	3 (5.4%)
--------	------------	------------	----------

Примечание к таблице: \*  $p < 0.05$  в сравнении с 1 группой

В то же время у пациентов 2 и 3 групп уменьшение степени выраженности консолидаций в баллах было недостоверным ( $p=0.059$  и  $p=0.23$ , соответственно), в отличие от больных 1 группы ( $p=0.006$ , см. табл. 24).

Ретикулярные затемнения сохранялись у 46 пациентов (41%) и достигали у 4 больных значений более 6 баллов. В целом их выраженность уменьшилась у 22 (19%) больных и увеличилась у 13 (11%), при этом недостоверно чаще – в группе, получающей плаквенил (табл. 27).

Таблица 27.

#### Динамика ретикулярных затемнений у больных саркоидозом

№ группы (n)	Количество больных без динамики затемнений, n (%)	Количество больных с регрессом затемнений, n (%)	Количество больных с прогрессированием затемнений, n (%)
1 (36)	21(58.3%)	11 (30.6%)	4 (11.1%)
2 (21)	13 (61.9%)	4 (19.1%)*	4 (19.1%)
3 (56)	44 (78.6%)	7 (12.5%)*	5 (8.9%)

Примечание к таблице: \*  $p=0.05$  в сравнении с 1 группой

Только в 1-ой группе была выявлена тенденция ( $p=0.05$ ) к редукции степени выраженности ретикулярных затемнений, а в остальных группах динамика оказалась недостоверной (см. табл. 24).

Утолщение перибронховаскулярного интерстиция сохранялось у 31 пациента (27.6%). Отрицательная динамика утолщений отмечена у 4-х (3.5%), а уменьшение выраженности этого паттерна – у 24 (21.2%) пациентов. При этом

оказалось, что терапия плаквенилом привела к достоверно худшему результату ( $p=0.004$ , табл. 28).

Таблица 28.

Динамика затемнений по типу утолщений перибронховаскулярного интерстиция у больных саркоидозом

№ группы (n)	Количество больных без динамики затемнений, n (%)	Количество больных с регрессом затемнений, n (%)	Количество больных с прогрессированием затемнений, n (%)
1 (36)	23 (63.9%)	13 (36.1%)	0**
2 (21)	15 (71.4%)	3 (14.3%)*	3 (14.3%)
3 (56)	47 (83.9%)	8 (14.3%)*	1 (1.8%)**

Примечание к таблице: \* $p=0.056$  в сравнении с 1 группой; \*\*  $p=0.004$  в сравнении со 2 группой

Выраженность утолщений перибронховаскулярного интерстиция на фоне терапии преднизолоном уменьшилась достоверно ( $p=0.001$ ), тогда как в 1 и 3 группах – недостоверно ( $p=0.3$  и  $p=0.07$ , соответственно, см. табл. 24).

Изменения легочной архитектоники на КТ сохранялись у 11 пациентов (9.7%). Динамика этого паттерна через год оказалась недостоверной во всех группах ( $p>0.06$ ) и, по-видимому, была обусловлена различиями в балльной оценке субъективного характера (табл. 29, см. табл. 24).

Таблица 29.

Динамика затемнений по типу нарушений легочной архитектоники у больных саркоидозом

№ группы (n)	Количество больных без динамики затемнений, n (%)	Количество больных с регрессом затемнений, n (%)	Количество больных с прогрессированием затемнений, n (%)
1 (36)	34 (94.4%)	2 (5.6%)	0

2 (21)	19 (90.5%)	0	2 (9.5%)
3 (56)	55 (98.2%)	0	1 (1.79%)

Таким образом, оценка динамики клинико-функциональных и рентгенологических проявлений саркоидоза позволяет считать метод терапии системными глюкокортикостероидами более эффективным, так как он имел лучшую ближайшую и отдаленную перспективу. Длительная терапия плаквенилом показала наихудший результат. Тактика наблюдения (отказ от патогенетической терапии) оказалась сопоставима по эффективности с результатами стероидной терапии. Однако в данном случае необходимо учитывать более благоприятные характеристики болезни в 3 группе (достоверно меньшее число больных с изменениями легочной паренхимы и признаками рентгенологического прогрессирования болезни, а также меньшая активность иммунопатологического процесса). Вместе с тем, оценка динамики течения саркоидоза в последующие 3 года показала, что у пациентов, получавших преднизолон, прогрессирование болезни отмечалось достоверно чаще, чем после терапии плаквенилом или после периода наблюдения ( $p=0.033$ ), что выровнило различия по частоте выздоровления между 1 и 2 группами к концу исследования (табл. 30).

Таблица 30.

Распределение пациентов с сохраняющимися признаками саркоидоза по группам в конце исследования

№ группы (n)	Стабильное течение, n (%)	Прогрессирование, n (%)	Всего пациентов с сохраняющимися признаками болезни, n (%)
1 (36)	13 (61.9%)*	8 (38.1%)*	21 (58.3%)

2 (21)	11 (84.6%)	2 (15.4%)	13 (61.9%)
3 (56)	18 (94.7%)	1 (5.3%)	19 (33.9%)

Примечание к таблице: \*-  $p=0.033$

### **6.8. Выделение параметров, наиболее значимых для прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов**

Наибольшее количество выздоровлений отмечалось в возрастной группе до 40 лет (69%), а наименьшее (29%) – у пациентов старше 60 лет, однако различие было недостоверно ( $p=0.19$ ). Вместе с тем, эти данные свидетельствуют о необходимости дополнительного исследования, поскольку невозможно игнорировать существенную разницу в частоте выздоровления у пациентов молодого и пожилого возраста. Достоверная связь в группах между частотой выздоровления и полом пациентов, а также продолжительностью болезни не обнаруживалась.

Исходное наличие одышки почти в 3 раза (высокодостоверно,  $p=0.0004$ ) снижало вероятность выздоровления пациента. Так, из 74 больных без одышки 49 (66.2%) человек выздоровели, в то время как из 39 больных с одышкой выздоровление отмечалось только в 11 случаях (28.2%). Прогрессирование болезни при наличии исходной одышки отмечено в 17.9% случаев, а при ее отсутствии – только в 5.4% случаев. Таким образом, наличие одышки не только свидетельствует о тяжести болезни, но и ухудшает прогноз заболевания.

При отсутствии признаков воспалительной активности саркоидоза выздоровление отмечено в 48% случаев, а при невысокой ее степени – в 52% ( $p=0.18$ ). При выраженной клинической активности частота выздоровления была

наибольшей (89%). Таким образом, наличие выраженных клинических симптомов активности болезни (например, синдрома Лефгрена) увеличивает вероятность выздоровления. При «малых» признаках воспалительной активности шансы пациентов на выздоровление не повышались, несмотря на то, что противовоспалительная терапия приводила к исчезновению этих симптомов у большинства пациентов (рис. 39).

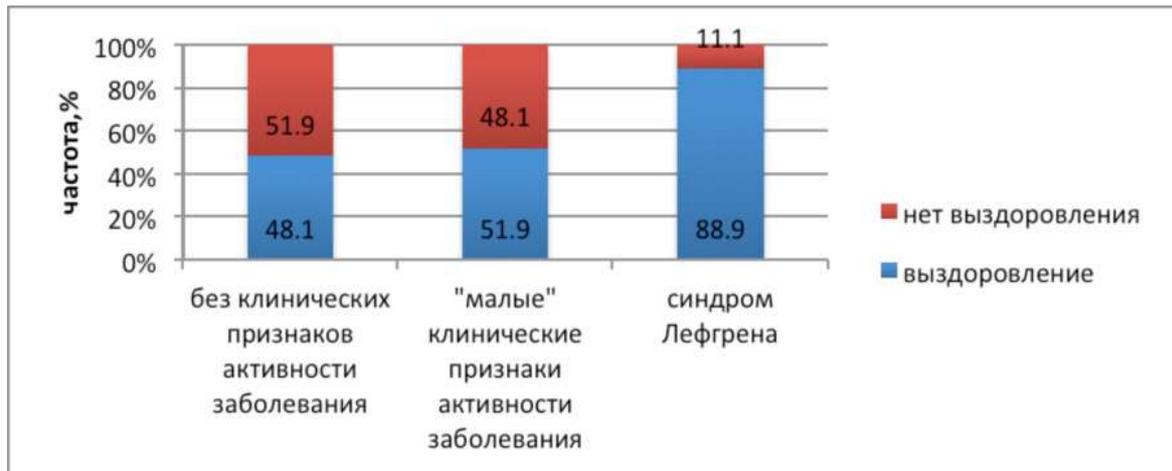


Рисунок 39. Частота выздоровления в зависимости от исходных признаков активности саркоидоза

Другие признаки активности воспаления не имели значимой прогностической силы. Частота выздоровления не была достоверно связана с исходным уровнем неоптерина плазмы крови, лимфоцитов и эозинофилов жБАЛ ( $p=0.17$ ,  $p=0.79$ ,  $p=0.6$ , соответственно) (рис. 40).

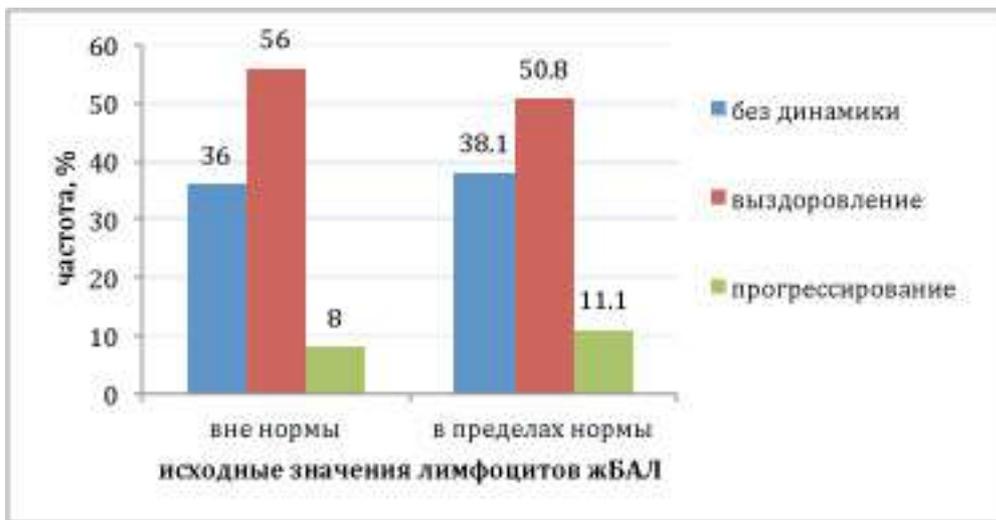


Рисунок 40. Течение саркоидоза в зависимости от исходного уровня лимфоцитов жБАЛ

Признаки утолщения межальвеолярных перегородок в биоптате легкого не изменяли частоты выздоровления ( $p=0.89$ ) в группах. Следовательно, этот морфологический признак невозможно использовать в качестве прогностического критерия болезни.

Из функциональных параметров наибольшей прогностической силой обладали как исходные, так и полученные через год значения ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ и D<sub>50</sub>. Вероятность выздоровления при исходно нормальных значениях ОФВ1 была достоверно выше в 2 раза ( $p=0.0025$ ): среди 39 больных со сниженным значением ОФВ1 выздоровление наблюдалось в 12 случаях (30.7%), а прогрессирование болезни - в 6 случаях (15.4%). При нормальных значениях ОФВ1 прогрессирование саркоидоза произошло в 5 из 74 случаях (6.8%). Сохранение низкого уровня ОФВ1 через год незначительно изменило соотношения между количеством выздоровевших и продолжающих болеть пациентов. Похожие данные выявлялись и в отношении параметра ФЖЕЛ. Исходный уровень ООЛ, как оказалось, достоверно влиял на исход болезни ( $p=0.047$ ), в то время как полученное значение ООЛ через год было не

существенно для выделения группы с прогрессирующим течением саркоидоза. Из других функциональных параметров прогностически значимым оказался только показатель Dlco.

Выздоровление достоверно чаще ( $p=0.005$ ) возникало при исходной норме Dlco: из 36 больных с нормальным показателем выздоровели 27 (75%), а из 77 больных с исходно сниженным показателем выздоровели 33 (42.9%) (рис. 41).

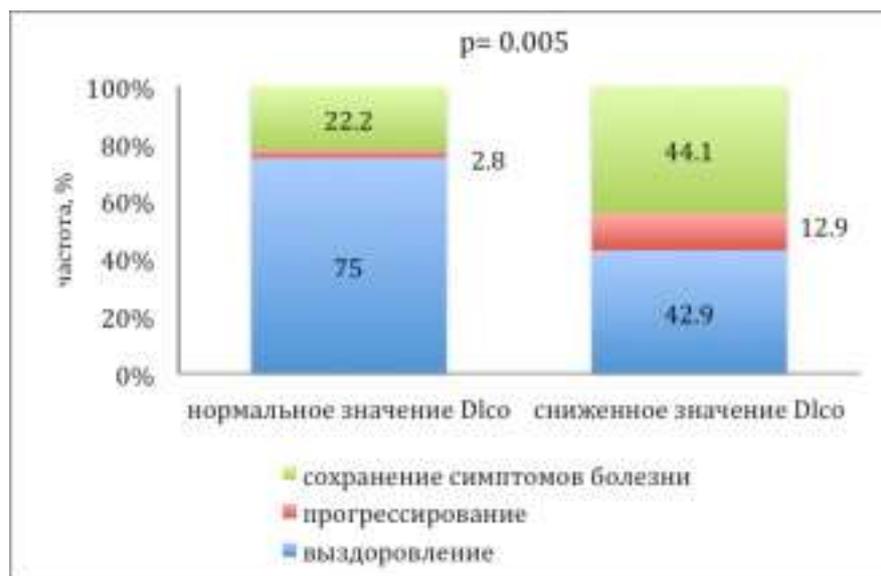


Рисунок 41. Частота различных исходов саркоидоза в зависимости от начального уровня Dlco

Через год от начала исследования у 36 больных с исходно нормальными значениями Dlco отмечалось достоверное ( $p=0.04$ ) и независимое от группы, снижение показателя (хотя при этом он оставался в пределах нормы). При этом у 9 пациентов при КТ выявлялись сохраняющиеся изменения в легочном интерстиции. Таким образом, отрицательная динамика Dlco в пределах нормальных значений может указывать на прогрессирование болезни, которое пока еще не проявляется значимыми функциональными нарушениями (рис. 42).

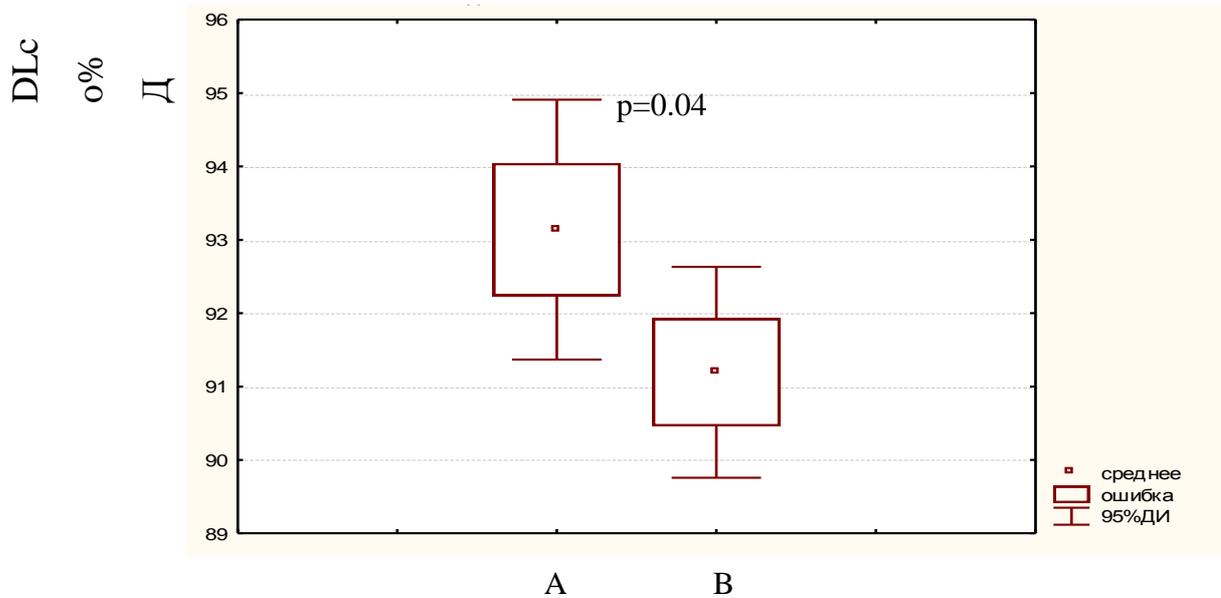


Рисунок 42. Динамика DLco при его исходно нормальном значении: А - исходное значение DLco; В - значение DLco через 1 год

Пороговое значение DLco 80% высокодостоверно ( $p=0.000002$ ) разделяло группы выздоровевших ( $73.1 \pm 15.9\%Д$ ) и невыздоровевших ( $85.8 \pm 8.0\%Д$ ) больных. При исходном значении DLco менее 85% (наилучшее разделительное значение DLco) вероятность выздоровления оказывалась в 4.4 раза высокодостоверно ниже ( $p < 0.00001$ ). Стойкое снижение DLco сопровождалось прогрессированием заболевания в 10 случаях из 79 (12.7%), что было достоверно чаще ( $p=0.013$ ), чем при нормальном уровне показателя (2.9%).

Прогрессирование рентгенологических симптомов, выявленное при начальном обследовании пациентов, недостоверно влияло на исход заболевания. В конце исследования из 37 пациентов с исходно прогрессирующими изменениями на рентгенограмме грудной клетки выздоровление отмечено в 15 случаях (41%), а прогрессирование – у 4 больных (10.8%), тогда как при стабильных изменениях – у 45 (59%) и 7 (9.2%) пациентов, соответственно ( $p=0.16$ ).

Сохраняющиеся в течение года признаки внутригрудной лимфаденопатии в дальнейшем сопровождались прогрессированием болезни у 6 из 26 пациентов (23%), тогда как при нормальных размерах внутригрудных лимфоузлов на КТ - только у 5 из 87 больных (5.8%), что оказалось значимым для прогноза ( $p=0.006$ ). Таким образом, бессимптомное увеличение внутригрудных лимфоузлов может оказаться проявлением текущего воспалительного процесса, потенциально способного к распространению.

Исходное поражение легочной паренхимы существенно уменьшало частоту выздоровления: 26 из 90 больных с отсутствием признаков саркоидоза легких на КТ выздоровели, тогда как у 20 из 23 пациентов сохранялись симптомы болезни (28.9% против 86.9%,  $p<0.0001$ ). Из 39 пациентов с 1 рентгенологической стадией болезни через 1 год выздоровели 27 пациентов (69%), а в последующие 3 года это количество увеличилось до 32 (82%). Из 57 пациентов со 2 стадией через 1 год 15 человек (26.3%) выздоровели, а в дальнейшем число выздоровевших возросло до 22 (38.6%). Из 17 больных с 3 стадией через 1 год 4 пациента (23.5%) выздоровели, а еще через 3 года выздоровление зарегистрировано еще у 2 пациентов (всего у 6 больных, т.е. в 35.3%) (табл. 31).

Таблица 31.

Частота выздоровления пациентов с разными рентгенологическими стадиями саркоидоза через 1 год (А) и через 4 года (В)



Вместе с тем, в сравнении с 1 стадией, во 2 стадии саркоидоза частота прогрессирования болезни к концу исследования существенно возрастала (2.6% и 15.8%, соответственно,  $p=0.00003$ ). Частота прогрессирования в 3 стадии также возрастала и составляла 5.91%.

Анализ влияния КТ паттернов на прогноз саркоидоза выявил следующие зависимости. Наилучший прогноз отмечался при отсутствии узелковых затемнений в легочной паренхиме на исходной КТ: во всех 23 случаях отмечалось выздоровление пациентов к концу исследования ( $p=0.00001$ ). Даже небольшое (2 балла и более) количество узелковых теней уменьшало частоту выздоровления через 1 год с 86.9% случаев до 26.2% (у 22 из 84 пациентов), т.е. более чем в 3 раза, а прогрессирование болезни к концу исследования отмечено у 11 из 90 таких больных (12.2%,  $p=0.00001$ ). При отсутствии узелковых затемнений через 1 год прогрессирование болезни регистрировалось у 5 из 62 больных (8.1%), а при их наличии – в 6 случаях из 51 (11.8%,  $p=0.000001$ ). По частоте возникновения и влияния на прогноз саркоидоза этот паттерн соответствовал частоте появления паренхиматозных изменений на рентгенограмме грудной клетки. В дальнейшем для прогноза использовался факт наличия узелковых затемнений на КТ.

Паттерн «матового стекла» рассматривается в первую очередь как признак текущего альвеолита, и относится к потенциально обратимому рентгенологическому симптому. Однако его выявление на исходной КТ увеличивало вероятность неблагоприятного исхода болезни: у 7 из 50 пациентов с признаками «матового стекла» отмечались симптомы прогрессирования саркоидоза к концу исследования, тогда как при отсутствии этого паттерна - у 4 из 63 больных (6.4%,  $p=0.0009$ ). Вместе с тем наличие «матового стекла» на КТ через год после начала исследования сопровождалось картиной прогрессирования саркоидоза к концу исследования у 2 из 25 больных (8%), а без признаков этого паттерна прогрессирование отмечалось у 9 из 88 больных (10.2%,  $p=0.00018$ ).

Большое значение имел не только факт выявления “матового стекла”, но и его площадь. Отсутствие выздоровления через 1 год обнаружено у 12 больных с исходным значением паттерна «матового стекла» более 6 баллов ( $p=0.037$ ). При этом у больных с такой площадью «матового стекла» выявлялись сопутствующие изменения легочной паренхимы по типу ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция и нарушения легочной архитектоники. В качестве прогностического критерия была принята степень выраженности этого паттерна 1 балл.

Ретикулярные затемнения на исходной КТ существенно ( $p=0.000001$ ) увеличивали риск прогрессирования болезни: у 8 из 51 (15.6%) больного с этими изменениями и у 3 из 62 пациентов (4.8%) с их отсутствием отмечались признаки прогрессирования саркоидоза к концу исследования. Наличие ретикулярных затемнений на КТ через год у 8 из 46 (17.4%) больных с признаками этого паттерна сопровождалось прогрессированием заболевания в течение 3 последующих лет, в то время как без ретикулярных затемнений таких больных было всего 4.5%.

Выявленное в начале обследования утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция повышало вероятность прогрессирования саркоидоза в 3 раза достоверно чаще: у 8 из 40 больных с наличием этого паттерна и у 3 из 73 с отсутствием таких изменений (15.6% против 4.8%,  $p=0.0009$ ). Этот паттерн чаще других сочетался с нарушением легочной архитектоники, однако его выявление через 1 год от начала исследования уже не влияло столь существенно на дальнейшее прогрессирование изменений в легочной ткани. Так, у 7 из 82 (8.5%) больных с отсутствием изменений этого паттерна и у 4 из 31 (12.9%) больных с его наличием случилось прогрессирование заболевания в течение последующих 3 лет ( $p=0.00004$ ).

Благоприятное значение для исхода заболевания имело отсутствие

единичных периферических консолидаций большого диаметра на первой КТ: каждый 2 пациент без этого паттерна в дальнейшем выздоровел. Факт выявления консолидаций на первой КТ в 14.8% случаев сопровождался прогрессированием заболевания, тогда как при его отсутствии – только в 8.1% ( $p=0.001$ ), однако исходная выраженность паттерна более 2 баллов достоверно увеличивала частоту прогрессирования ( $p=0.009$ ). У 9 из 98 больных (9.2%) с сохраняющимися консолидациями на КТ в течение года и у 2 из 15 (13.3%) пациентов без консолидаций случилось прогрессирование болезни ( $p=0.019$ ).

Признаки нарушения архитектоники КТ у больных с 3 стадией саркоидоза ни в одном случае не сопровождалась выздоровлением пациентов. В дальнейшем при расчете вероятности выздоровления этот паттерн не учитывался.

### **6.9. Создание «решающего правила» прогноза саркоидоза**

Многофакторный анализ позволил выделить группы факторов, наиболее важных для выздоровления больных. Компьютернотомографические паттерны (периферические консолидации легочной паренхимы, утолщения перибронховаскулярного интерстиция, «матовое стекло») были объединены в единую группу. Узелковые затемнения составили группу с рентгенологической стадией болезни, а признаки воспалительной активности заболевания - с фактом выявления прогрессирования рентгенологической симптоматики до начала исследования и одышкой. ОФВ1 был объединен с ФЖЕЛ. Такие параметры как одышка, клинические проявления активности воспаления и наличие отрицательной динамики на рентгенограммах грудной клетки в начале обследования также оказались связанными (табл. 37). Dlco оказался отдельным и наиболее значимым для благоприятного прогноза параметром (Dlco beta=0.542).

Объединение значимых для выздоровления больных саркоидоза признаков в группы при помощи факторного анализа

	$\lambda_j$			
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Рентгенологическая стадия	0.77			
Изменения легочной паренхимы на КТ	0.78			
Узелковые затемнения	0.83			
Периферические консолидации		0.73		
«матовое стекло»		0.91		
Утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция		0.84		
ОФВ1			0.94	
ФЖЕЛ			0.86	
Одышка				0.60
Клинические проявления активности воспалительного процесса				0.62
Прогрессирование рентгенологической картины				0.66

Уменьшение количества факторов облегчает задачу прогнозирования. Однако необходимо было учитывать то, что исход заболевания в различной степени зависел от выраженности изменений легочной паренхимы на КТ (увеличение

интенсивности каждого паттерна в разной степени приводило к снижению частоты выздоровления) (табл. 33, 34, 35, 36, 37). Таким образом, детализация паренхиматозных изменений повышает надежность прогноза.

Таблица 33.

Исход внутригрудного саркоидоза в зависимости от степени выраженности узелковых затемнений на КТ и тактики ведения пациентов

	Число баллов	Стабильное течение, n (%)	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Общая группа	0	0	23 (100)	0	0.00001
	Me	24 (46.2)	24 (46.2)	4 (7.7)	
	Q75	18 (47.6)	13 (34.2)	7 (18.4)	
1 группа	0	0	3 (100)	0	0.09
	Me	7 (41.2)	8 (47.1)	2 (11.8)	
	Q75	6 (37.5)	4 (25)	6 (37.5)	
2 группа	0	0	3 (100)	0	0.2
	Me	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	
	Q75	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	
3 группа	0	0	17 (100)	0	0.007
	Me	10 (41.7)	13 (54.2)	1 (4.2)	
	Q75	8 (53.3)	7 (46.7)	0	

Таблица 34.

Исход внутригрудного саркоидоза в зависимости от степени выраженности затемнений по типу «матового стекла» на КТ и тактики ведения пациентов

	Число баллов	Стабильное течение, n (%)	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Общая группа	0	16 (25.4)	43 (68.3)	4 (6.4)	0.0018
	1-3	10 (40)	12 (48)	3 (12)	

	≥ 4	16 (64)	5 (20)	4 (16)	
1 группа	0	4 (25)	10 (62.5)	2 (12.5)	0.047
	1-3	0	2 (50)	2 (50)	
	≥ 4	9 (56.3)	3 (18.8)	4 (25)	
2 группа	0	5 (38.5)	6 (46.2)	2 (15.4)	0.25
	1-3	2 (50)	2 (50)	0	
	≥ 4	4 (100)	0	0	
3 группа	0	7 (20.6)	27 (79.4)	0	0.076
	1-3	8 (47.1)	8 (47.1)	1(5.9)	
	≥ 4	3 (60)	2 (40)	0	

Таблица 35.

Исход внутригрудного саркоидоза в зависимости от степени выраженности затемнений по типу консолидаций на КТ и тактики ведения пациентов

	Число баллов	Стабильное течение, n (%)	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Общая группа	0	25 (29.1)	54 (53.9)	7 (8.1)	0.0013
	1-2	9 (50)	5 (27.8)	4 (22.2)	
	≥ 3	7 (87.5)	1 (12.5)	0	
1 группа	0	8 (30.8)	14 (53.9)	4 (15.4)	0.001
	1-2	0	0	4 (100)	
	≥ 3	4 (80)	1 (20)	0	
2 группа	0	5 (35.7)	7 (50)	2 (14.3)	0.3
	1-2	4 (80)	1 (20)	0	
	≥ 3	2 (100)	0	0	
3 группа	0	12 (26.1)	33 (71.7)	1 (2.2)	0.26
	1-2	5 (55.6)	4 (44.4)	0	
	≥ 3	1 (100)	0	0	

Исход внутригрудного саркоидоза в зависимости от степени выраженности ретикулярных затемнений на КТ и тактики ведения пациентов

	Число баллов	Стабильное течение, n (%)	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Общая группа	0	11 (17.7)	48 (77.4)	3 (4.8)	0.00001
	1-2	14 (51.9)	8 (29.6)	5 (18.5)	
	≥ 3	12 (66.7)	4 (22.2)	2 (11.1)	
1 группа	0	2 (12.5)	12 (75)	2 (12.5)	0.016
	1-2	5 (50)	2 (20)	3 (30)	
	≥ 3	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25)	
2 группа	0	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0.6
	1-2	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
	≥ 3	3 (50)	3 (50)	0	
3 группа	0	7 (17.9)	32 (82.1)	0	0.0008
	1-2	7 (53.9)	5 (38.5)	1 (7.7)	
	≥ 3	4 (100)	0	0	

Таблица 37.

Исход внутригрудного саркоидоза в зависимости от степени выраженности утолщений перибронховаскулярного интерстиция на КТ и тактики ведения пациентов

	Число баллов	Стабильное течение, n (%)	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Общая группа	0	18 (24.7)	52 (71.2)	3 (4.1)	0.00002
	1-2	13 (56.5)	6 (26.1)	4 (17.4)	
	≥ 3	11 (73.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	

1 группа	0	3 (17.7)	12 (70.6)	2 (11.8)	0.022
	1-2	5 (50)	3 (30)	2 (20)	
	≥ 3	5 (71.7)	0	2 (28.6)	
2 группа	0	5 (41.7)	6 (50)	1 (8.3)	0.47
	1-2	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
	≥ 3	4 (80)	1 (20)	0	
3 группа	0	10 (22.7)	34 (77.3)	0	0.005
	1-2	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	
	≥ 3	2 (66.7)	1 (33.3)	0	

Наиболее благоприятным для прогноза заболевания оказалось наличие 1-ой рентгенологической стадии саркоидоза при отсутствии узелковых затемнений в легочной ткани на КТ. Все 23 пациента (20.4% общей группы) с этими признаками выздоровели к концу исследования (частота выздоровления 100%, скорректированное значение 96.0% [95%ДИ=85.2-100%]). При этом прогноз не зависел от исходного наличия одышки (выявлялась у 2 пациентов), первоначального уровня Dlco (у 7 пациентов он оказался ниже нормы) и от варианта терапии. Если при 1 стадии саркоидоза на КТ визуализировались узелковые затемнения, то прогноз пациентов ухудшался. Так, из 16 больных с 1 рентгенологической стадией саркоидоза и узелковыми затемнениями на КТ у 13 (81.3%) больных наблюдались признаки стабильного состояния на протяжении всего времени исследования, у 2 (15.4%) пациентов – признаки выздоровления, а у 1 (6.3%) больного - симптомы прогрессирования болезни.

У 16 больных со 2 и 3 рентгенологическими стадиями болезни и нормальным уровнем Dlco прогрессирование болезни наблюдалось в 1 случае (6.3%), двое больных выздоровели, а у 13 (81.3%) пациентов не было выявлено существенной рентгенологической динамики болезни [95%ДИ=59.3-95.9%]. У

56 пациентов со 2 и 3 стадиями болезни выявлялось снижение Dlco. При этом в 37 случаях размеры внутригрудных лимфоузлов после проведенного лечения (наблюдения) оказались нормальными, но прогрессирование болезни, тем не менее, случилось у 3 больных, которые отличались наличием одышки, ретикулярных затемнений и утолщений перибронховаскулярного интерстиция на КТ. Отсутствие последних трех признаков приводило к стабильному существованию рентгенологических проявлений болезни у 32 из 37 (86.5%) больных, а в 4 случаях сопровождалось выздоровлением пациентов. У 21 больного со 2 и 3 стадиями болезни, сниженным показателем Dlco и стойкой внутригрудной лимфаденопатией на КТ выздоровления не наблюдалось в большинстве случаев, а у 6 пациентов (в 28.6%) отмечались признаки прогрессирования заболевания.

Проведенные расчеты позволили выделить признаки, наиболее перспективные для оценки исхода заболевания (табл. 38).

Таблица 38.

Параметры, достоверно различающиеся у выздоровевших пациентов и больных с прогрессирующим течением саркоидоза

Исходные параметры		Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Одышка	нет	49 (66%)	4 (5.4%)	0.0004
	есть	11 (28.3%)	7 (17.9%)	
Узелковые тени на КТ	нет	23 (100%)	0	0.00001
	есть	37 (41.1%)	11 (12.2%)	
Утолщение перибронховаскулярного интерстиция на КТ	нет	52 (71.1%)	3 (4.1%)	0.000001
	есть	8 (20.0%)	8 (20.0%)	

“Матовое стекло” на КТ	нет	48 (65.8 %)	4 (6.5 %)	0.0009
	есть	12 (30.0 %)	7 (17.5 %)	
Консолидации на КТ	нет	54 (62.8 %)	7 (8.1 %)	0.001
	есть	6 (22.2 %)	4 (14.8 %)	
Ретикулярные затемнения на КТ	нет	48 (77.4 %)	3 (4.8 %)	0.000001
	есть	12 (23.5 %)	8 (15.6 %)	
Нарушение архитектоники на КТ	нет	59 (57.3 %)	10 (9.7 %)	0.009
	есть	0	1 (10.0 %)	
Нормальные значения ОФВ1	нет	12 (30.1)	6 (15.4%)	0.025
	есть	48 (64.9%)	5 (6.8%)	
Нормальные значения ФЖЕЛ	нет	12 (34.3%)	5 (14.3%)	0.027
	есть	48 (61.5%)	6 (7.7%)	
Нормальные значения ООЛ	нет	10 (35.7%)	6 (21.4%)	0.047
	есть	50 (58.8%)	5 (5.9 %)	
Параметры, полученные через 1 год после начала исследования				
Сохранение внутригрудной лимфаденопатии на КТ	нет	52 (59.8%)	5 (5.8%)	0.006
	есть	8(30.8%)	6 (23.1%)	
Узелковые тени на КТ	нет	52 (83.9%)	5 (8.1%)	0.000001
	есть	8 (15.7%)	6 (11.8%)	
Утолщение перибронховаскулярного интерстиция на КТ	нет	54 (65.9%)	7 (8.5%)	0.00004
	есть	6 (19.4%)	4 (12.9%)	
“Матовое стекло” на КТ	нет	55 (62.5%)	9 (10.2%)	0.00018
	есть	5 (20.0%)	2 (8.0%)	
Консолидации на КТ	нет	57 (58.2%)	9 (9.2%)	0.019
	есть	3 (20.0%)	2 (13.3%)	
Ретикулярные затемнения на КТ	нет	53 (79.0%)	3 (4.5%)	0.000001
	есть	7 (15.2%)	8 (17.4%)	

Нарушение архитектоники на КТ	нет	59 (57.8%)	10 (9.8%)	0.004
	есть	0	1 (9.1%)	
Нормальные значения ОФВ1	нет	8 (28.6%)	4 (14.3%)	0.011
	есть	52 (61.2%)	7 (8.24%)	
Нормальные значения ФЖЕЛ	нет	7 (29.2%)	4 (16.7%)	0.027
	есть	53 (59.6%)	7 (7.9%)	
Нормальные значения D <sub>lco</sub>	нет	35 (49.3%)	10 (12.7%)	0.013
	есть	25 (73.5%)	1 (2.9%)	

Результаты исследования значений указанных параметров на массиве 113 больных позволило с наибольшей точностью определить пациентов с перспективой выздоровления (81%), а также с сохраняющейся симптоматикой саркоидоза (90%), в то время как прогрессирование болезни определялось слабо (36.4%). Перегруппировка больных на 2 класса (выздоровевших и продолжающих болеть пациентов) показала, что их распознавание при помощи выделенных признаков высокоэффективно и составляет 94.6%. Основными предсказывающими факторами оказались наличие «матового стекла» и консолидаций на исходной КТ, а также сохранение узелковых затемнений и утолщений перибронховаскулярного интерстиция на КТ через 1 год (табл. 39).

Таблица 39.

Параметры, разделявшие массив пациентов на класс выздоровевших и невыздоровевших

параметр	p
Исходная одышка	0.11
Исходные узелковые затемнения на КТ	0.49
Исходные затемнения по типу «матового стекла» на КТ более 1 балла	0.076

Исходные затемнения по типу консолидаций на КТ	0.072
Исходные ретикулярные затемнения на КТ	0.99
Исходные утолщения перибронховаскулярного интерстиция на КТ	0.11
Рентгенологическая стадия болезни в начале исследования	0.55
Исходные нормальные значения ОФВ1	0.49
Исходные нормальные значения ФЖЕЛ	0.41
Исходные нормальные значения ООЛ	0.49
Исходные нормальные значения D <sub>lco</sub>	0.18
Нормальные значения ОФВ1 через 1 год	0.94
Нормальные значения ФЖЕЛ через 1 год	0.28
Нормальные значения D <sub>lco</sub> через 1 год	0.49
Стойкая внутригрудная лимфаденопатия на КТ через 1 год	0.49
Одышка через 1 год	0.31
Узелковые затемнения на КТ через 1 год	0.000009
Затемнения по типу «матового стекла» на КТ через 1 год	0.17
Затемнения по типу консолидаций на КТ через 1 год	0.63
Ретикулярные затемнения на КТ через 1 год	0.69
Утолщения перибронховаскулярного интерстиция на КТ через 1 год	0.014

Используя полученные данные, были вычислены весовые коэффициенты факторов для создания «решающего правила» для больных без очевидных признаков легочного фиброза на КТ. Точность распознавания оказалась равной 94.5% при использовании исходных и полученных через год данных (табл. 40).

«Решающее правило» для прогноза выздоровления или персистирования  
внутригрудного саркоидоза

Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персисти- рования	выздоров- ления
		W1	W2
<b>Исходные характеристики</b>			
Р-стадия	I стадия – код 1; II, III стадии – код 2	3.3975	4.2061
ОФВ1 в норме	(есть-код1, нет-код 0)	0.4049	5.6438
ФЖЕЛ в норме	(есть-код1, нет-код 0)	2.3595	-1.7089
Dlco в норме	(есть-код1, нет-код 0)	7.1160	3.7526
ООЛ в норме	(есть-код1, нет-код 0)	5.9676	4.9240
одышка	(есть-код1, нет-код 0)	-0.5477	-0.3472
КТ: узелковые затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	2.6946	5.4595
КТ: «матовое стекло»	(более 1 балла -код1, нет или 1 балл-код 0)	-1.4693	0.2978
КТ: консолидации	(есть-код1, нет-код 0)	8.5395	5.0957
КТ: ретикулярные затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	2.5981	1.1147
КТ: утолщения перибронховас- кулярного интерстиция	(есть-код1, нет-код 0)	7.1090	2.8358

Характеристики через 1 год			
ОФВ1 в норме	(есть-код1, нет-код 0)	1.4779	1.4514
ФЖЕЛ в норме	(есть-код1, нет-код 0)	0.4484	-3.3949
Dlco в норме	(есть-код1, нет-код 0)	10.6714	12.3677
КТ: узелковые затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	14.3149	3.2592
КТ: «матовое стекло»	(более 1 балла-код1, нет или 1 балл-код 0)	-2.4955	1.5909
КТ: консолидации	(есть-код1, нет-код0)	-2.0036	-0.2509
КТ: ретикулярные затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	-2.7621	-3.9212
КТ: утолщения перибронховаскулярного интерстиция	(есть-код1, нет-код 0)	-4.5370	2.9895
КТ: увеличенные внутригрудные лимфоузлы после лечения	(есть-код1, нет-код 0)	-1.9029	-3.3302
Постоянная		-21.7451	-13.7009
Общая сумма		S1	S2

Тестирование протокола на массиве пациентов показал, что в 4 случаях отсутствия выздоровления распознавание было неверным, однако ни у одного из этих пациентов не было признаков прогрессирования болезни. При использовании только исходных данных алгоритм позволяет прогнозировать течения болезни с точностью 87.8%. В этом случае необходимо учитывать факт планируемого назначения системных ГКС, а весовой коэффициент остальных признаков будет другим (табл. 41).

«Решающее правило» с использованием исходных данных. Точность распознавания 87.8% (для больных внутригрудным саркоидозом без очевидных признаков легочного фиброза на КТ)

Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персистирования	выздоровления
		W1	W2
Р-стадия	I стадия – код 1; II, III стадии – код 2	3.98	3.67
Планирование лечения ГКС	(есть-код1, нет-код 0)	4.85	5.24
ОФВ1 в норме	(есть-код1, нет-код 0)	0.71	1.49
ФЖЕЛ в норме	(есть-код1, нет-код 0)	1.15	1.58
D <sub>lco</sub> в норме	(есть-код1, нет-код 0)	7.98	7.85
ООЛ в норме	(есть-код1, нет-код 0)	4.02	4.99
одышка	(есть-код1, нет-код 0)	8.08	5.68
КТ: узелковые затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	5.95	4.44
КТ: «матовое стекло»	(более 1 балла -код1, нет или 1 балл-код 0)	4.15	2.77
КТ: консолидации	(есть-код1, нет-код0)	2.94	1.49
КТ: ретикулярные затемнения	(есть-код1, нет-код 0)	0.70	-0.86
КТ: утолщения перибронховаскулярного интерстиция	(есть-код1, нет-код 0)	1.22	0.33

Постоянная		-20.55	-17.85
Общая сумма		S1	S2

Принцип составления прогноза с использованием таблицы «решающего правила» следующий: значение кода каждого признака умножается на величину весовых коэффициентов  $W1$  и  $W2$ . Все произведения суммируются с постоянной отдельно для класса персистирования и выздоровления и сравниваются между собой. Превышение суммы  $S1$  над суммой  $S2$  показывает большую вероятность того, что заболевание будет персистировать. Превышение суммы  $S2$  над суммой  $S1$  свидетельствует о большей вероятности выздоровления в течение 4 лет. При равенстве сумм решение не принимается.

У 31 (96.9%) из 32 больных 2 и 3 групп с неблагоприятным исходом саркоидоза использование разработанного алгоритма позволило бы предсказать неблагоприятное течение саркоидоза и повлиять на первоначальное решение врача не назначать им кортикостероиды.

#### **6.10. Клинический пример составления прогноза течения заболевания с применением «решающего правила»**

Ниже (табл. 42) приведен пример расчета прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов (2 рентгенологическая стадия) у пациента А-ва, 42 лет, предъявлявшего жалобы на одышку при нагрузке. При КТ были выявлены изменения легочной паренхимы по типу узелковых затемнений, «матового стекла», консолидаций, ретикулярных затемнений и утолщений

перибронховаскулярного интерстиция. Значение функциональных параметров дыхания были снижены (ОФВ1=84%Д, ФЖЕЛ=87%Д, ООЛ=74%Д, Dlco 76%Д).

Таблица 42.

Прогноз течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов больного А-ва

	коэффициент персистиро- вания болезни	коэффициент выздоровле- ния	код	вес S1	вес S2
исходная Rg стадия саркоидоза	3.4	4.2	2.0	6.8	8.4
показатели до лечения (норма- код 1, вне нормы – код 0)					
ОФВ1	0.4	5.6	0.0	0.0	0.0
ФЖЕЛ	2.4	-1.7	0.0	0.0	0.0
Dlco	7.1	3.8	0.0	0.0	0.0
ООЛ	6.0	4.9	0.0	0.0	0.0
показатели после лечения (норма- код 1, вне нормы код 0)					
ОФВ1	-0.5	-0.3	0.0	0.0	0.0
ФЖЕЛ	2.7	5.5	0.0	0.0	0.0
Dlco	-1.5	0.3	0.0	0.0	0.0
одышка до лечения (есть-код 1, нет-код 0)	8.5	5.1	1.0	8.5	5.1
Данные КТ до лечения (есть-код 1, нет-код 0)					
узелковые затемнения	2.6	1.1	1.0	2.6	1.1
«матовое стекло» 2 и более баллов	7.1	2.8	1.0	7.1	2.8

консолидации	9.1	5.5	1.0	9.1	5.5
ретикулярные затемнения	1.5	1.5	1.0	1.5	1.5
утолщения перибронховаску- лярного интерстиция	0.4	-3.4	1.0	0.4	-3.4

## Данные КТ после лечения

узелковые затемнения	14.3	3.3	1.0	14.3	3.3
«матовое стекло» 2 и более баллов	-2.5	1.6	1.0	-2.5	1.6
консолидации	-2.0	-0.3	1.0	-2.0	-0.3
ретикулярные затемнения	-2.8	-3.9	1.0	-2.8	-3.9
утолщения перибронховаску- лярного интерстиция	-4.5	3.0	1.0	-4.5	3.0
внутригрудная лимфаденопатия через 1 год после лечения (есть-код 1, нет-код 0)	-1.9	-3.3	1.0	-1.9	-3.3
Сумма				36.6	21.4
Постоянная	-21.7	-13.7			
<b>Общая сумма</b>				<b>14.9</b>	<b>7.7</b>

Расчет производится автоматически в программе Excel после внесения кодов признаков. В приведенном примере значение S1 оказалось почти в 2 раза выше S2. Таким образом, вероятность персистирования болезни у пациента А-ва почти в 2 раза выше, чем вероятность выздоровления, несмотря на проводимую терапию.

Лечение больного А-ва преднизолоном в начальной суточной дозе 25 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 12.5 мг/сутки) проводилось в течение 1 года с неполным клинико-функциональным (сохранялась умеренная одышка при нагрузке, снижение Dlco и скоростных показателей ФВД) и рентгенологическим эффектом. Патологическая симптоматика легочного фиброза прогрессировала (рис.42).



Рисунок 42. Исходная (слева) и выполненная через 4 года (справа) КТ пациента А-ва. Сохраняются выраженные изменения легочного интерстиция и признаки внутригрудной лимфаденопатии (прогрессирование болезни до формирования легочного фиброза)

В ходе работы были выделены сочетания исходных КТ признаков, которые сопровождалась наиболее высокой частотой прогрессирования заболевания. К ним относились:

- сочетание узелковых затемнений выраженностью более 4 баллов с ретикулярными затемнениями независимо от степени выраженности (прогрессирование болезни возникало в 44.4% или у 4 из 9 пациентов);
- сочетание узелковых затемнений выраженностью более 4 баллов и утолщения перибронховаскулярного интерстиция независимо от степени выраженности (прогрессирование болезни возникало в 50% или у 4 из 8 пациентов);
- сочетание изменений по типу “матового стекла” выраженностью более 4 баллов и затемнения по типу консолидаций независимо от степени выраженности (прогрессирование болезни возникало в 37.5% или у 3 из 8 пациентов).

Попытка проведения на массиве 11 больных однофакторного анализа для выделения наиболее значимого фактора прогрессирования болезни не привела к успеху: эффективность распознавания этих пациентов оставалась низкой (75%). Сравнительная оценка предсказательной силы различных факторов показала, что вероятность прогрессирования саркоидоза возрастала при наличии любого из нижеперечисленных признаков:

- исходном наличии на КТ узелковых, ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция любой степени выраженности, наличии признаков «матового стекла» выраженностью 6 и более баллов;
- сохранении в течение года внутригрудной лимфаденопатии;
- наличии одышки;
- снижении исходных значений ОФВ1 или Dlco;
- сохраняющемся в течение года снижении значений Dlco, ОФВ1 или ФЖЕЛ;

- отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами в течение 1 года.

Наибольшая (38%) вероятность прогрессирования болезни выявлялась в случае отсутствия эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами в течение 1 года.

Таким образом, на основании исходной и динамической оценки различных характеристик заболевания была определена прогностическая ценность отдельных ее факторов и их комбинаций. Это позволило выделить характеристики, определяющие больных в группу с высокой вероятностью выздоровления. Оказалось, что среди больных с 1 рентгенологической стадией саркоидоза при отсутствии узелковых затемнений в легочной ткани на КТ прогноз заболевания оказался наиболее благоприятным. Теоретически рассуждая, более 85% больных с этими признаками будут выздоравливать вне зависимости от проводимой терапии, и к ним не нужно применять никаких прогностических алгоритмов. Для остальных пациентов следует применять решающее правило, которое имеет заведомо меньшую точность прогноза. Предсказать прогрессирование с абсолютной точностью не представляется возможным (в медицинской статистике приемлемая точность составляет более 75%). Для ее повышения требуется использование дополнительных характеристик заболевания.

Полученные данные указывают на существование различий в результатах глюкокортикостероидной терапии при саркоидозе. Заболевание может прогрессировать, несмотря на лечение, что позволяет считать такую форму болезни гормонорезистентной. Причинами гормонорезистентности при саркоидозе может оказаться низкая чувствительность клеток-участниц воспалительного процесса к ГКС, а также особенности текущего иммунопатологического процесса, не контролируемого в полной мере

стероидами. Учитывая вышеизложенное, следующим шагом было изучение морфофункциональных характеристик циркулирующих моноцитов и оценка их чувствительности к преднизолону *in vitro*, а также анализ изменений цитокинового спектра у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов.

## Глава 7. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ ПРИ САРКОИДОЗЕ

С целью оценки морфофункциональных параметров циркулирующих моноцитов у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов проводилось обследование 52 некурящих пациентов (41 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст 34.7 лет), не имеющих рентгенологических признаков легочного фиброза и значимых коморбидных состояний. Продолжительность заболевания составляла от 3 до 12 месяцев. Сравнивали исходные морфофункциональные характеристики циркулирующих моноцитов (фазовые диаметр, периметр, площадь, объем, высота) и их изменения после инкубации клеток с преднизолоном *in vitro* в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л у больных с проявлениями активности саркоидоза и пациентов без признаков активности текущего воспаления. Затем проводили сопоставление показателей морфометрии с результатами терапии больных системными глюкокортикостероидами. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

В результате исследования у 41 пациента (группа А) были выявлены признаки активности системного воспалительного процесса, которые проявлялись субфебрилитетом, снижением массы тела, прогрессирующей в течение 3-4 месяцев рентгенологической симптоматикой поражения легочной паренхимы, лимфоцитозом жБАЛ, спленомегалией и периферической лимфаденопатией, а также повышением уровня неоптерина плазмы крови. У 11 больных (группа Н) проявлений активности саркоидного воспаления не отмечалось.

Сравнение морфофункциональных параметров циркулирующих моноцитов больных саркоидозом и здоровых доноров позволило выявить их достоверное

различие по величине диаметра ( $8.8 \pm 0.9$  и  $9.5 \pm 0.4$ , соответственно,  $p < 0.0001$ ), периметра ( $25.6 \pm 2.6$  и  $27.8 \pm 1.3$ , соответственно,  $p < 0.0001$ ) и площади ( $46.3 \pm 8.9$  и  $52.4 \pm 4.2$ , соответственно,  $p < 0.0001$ ). Группы больных А и Н между собой по этим параметрам достоверно не различались (табл. 43).

Таблица 43.

Морфофункциональные параметры моноцитов периферической крови больных саркоидозом и здоровых добровольцев

Фазовые параметры моноцитов	Здоровые добровольцы, n=20	Общая группа больных саркоидозом, n=52	Группа А, n=41	Группа Н, n=11
Диаметр, мкм	$9.5 \pm 0.4$	$8.8 \pm 0.9$ **	$8.8 \pm 1.0$ **	$8.9 \pm 0.6$ **
Периметр, мкм	$27.8 \pm 1.3$	$25.6 \pm 2.6$ **	$25.5 \pm 2.8$ **	$26.0 \pm 2.0$ *
Площадь, мкм <sup>2</sup>	$52.4 \pm 4.2$	$46.3 \pm 8.9$ **	$45.8 \pm 8.6$ **	$48.2 \pm 10.0$ **
Высота, мкм	$2.0 \pm 0.1$	$2.1 \pm 0.3$	$2.1 \pm 0.3$	$2.3 \pm 0.3$
Объем, мкм <sup>3</sup>	$44.5 \pm 4.9$	$47.2 \pm 12.1$	$45.7 \pm 11.0$	$52.7 \pm 14.9$

Примечание к таблице: \* –  $p < 0.03$  с группой доноров; \*\* -  $p < 0.005$  с группой доноров.

Для оценки ядерного полиморфизма моноциты дискриминировали по величине их фазовой высоты (РН):  $RH_1 > 2$  мкм,  $RH_2 < 2$  мкм. У здоровых добровольцев и больных саркоидозом процентное содержание клеток в циркулирующей популяции с соответствующими значениями фазовой высоты составило  $32.7 \pm 9.2$  и  $49.2 \pm 24.8$  ( $RH_1$ ),  $67.3 \pm 9.4$  и  $50.8 \pm 24.6$  ( $RH_2$ ), соответственно ( $p \leq 0.004$ ).

Корреляционный анализ полученных данных показал, что у больных саркоидозом имелась положительная зависимость между процентным

содержанием циркулирующих моноцитов с фазовой высотой менее 2 мкм, относительным количеством лимфоцитов жидкости БАЛ ( $r=0.34$ ,  $p=0.03$ ) и уровнем неоптерина ( $r=0.54$ ,  $p=0.0006$ ). При этом уровень неоптерина обратно коррелировал как со значением фазовой высоты и фазового объёма моноцитов ( $r=-0.42$ ,  $p<0.001$ ), так и с относительным количеством моноцитов, имеющих фазовую высоту 2 мкм и более ( $r=-0.54$ ;  $p\leq 0.008$ ).

Пациентов с признаками активности системного воспаления от остальных больных отличали значительно более высокий уровень неоптерина плазмы крови ( $18.1\pm 7.4$  и  $6.9\pm 3.6$  нмоль/л, соответственно,  $p<0.00001$ ) и лимфоцитов жидкости БАЛ ( $21.4\pm 15.3$  и  $9.2\pm 3.8$ , соответственно,  $p=0.005$ ). Значимого различия между группами по функциональным параметрам дыхания не было. При сравнении морфометрических параметров циркулирующих моноцитов больных группы А и Н было выявлено достоверное различие фазовых высот исследуемых клеток ( $2.1\pm 0.3$  и  $2.3\pm 0.3$ , соответственно,  $p<0.01$ ) (рис. 43).

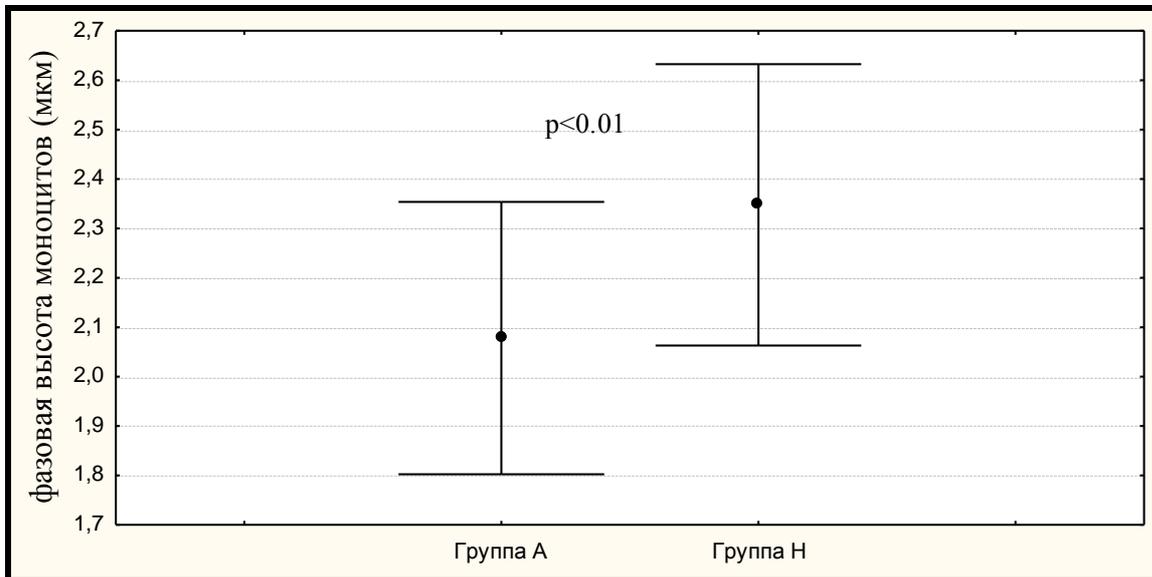


Рисунок 43. Фазовая высота циркулирующих моноцитов больных саркоидозом с наличием (группа А) или отсутствием (группа Н) признаков воспалительной активности заболевания

При этом у пациентов с признаками активности саркоидного воспаления выявлялось достоверно большее количество моноцитов с малой (менее 2 мкм) фазовой высотой, чем у больных группы Н ( $55.4 \pm 23.4\%$  и  $31.2 \pm 15.8\%$ , соответственно,  $p < 0.003$ ).

После проведенного обследования 25 больным с признаками воспалительной активности заболевания была назначена терапия преднизолоном в суточной дозе 15-20 мг в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы до поддерживающей (10-12.5 мг/сутки). Остальные больные составили группу наблюдения. Выбор тактики лечения определялся лечащим врачом самостоятельно и независимо от исследователей. Динамику естественного течения болезни и результат проводимого лечения оценивали через 12 месяцев от момента включения пациента в исследование. Полученные данные сопоставляли с исходными морфофункциональными параметрами циркулирующих моноцитов и их изменениями после инкубации с преднизолоном *in vitro*.

Через 12 месяцев от начала исследования у 41 из привлеченных к исследованию пациентов наблюдалось частичное или полное исчезновение симптомов заболевания на фоне терапии преднизолоном (в 18-и случаях) либо спонтанно (у 23 больных). У 11 больных, 7 из которых получали терапию преднизолоном, рентгенологические и функциональные симптомы болезни оказались стойкими или прогрессировали, что расценивалось как неблагоприятный исход саркоидоза.

Сопоставление исходных данных морфометрии моноцитов с результатами последующей терапии системными ГКС 25 больных саркоидозом показал, что благоприятный результат лечения наблюдался у пациентов, моноциты которых имели больший фазовый диаметр, фазовый периметр и фазовую площадь (табл. 44).

Исходные морфофункциональные параметры циркулирующих моноцитов  
больных с благоприятным и неблагоприятным результатом терапии  
преднизолоном

Фазовые параметры моноцитов	Благоприятный результат, n=18	Неблагоприятный результат, n=7
Диаметр, мкм	9.1±0.7 *	8.3±0.4
Периметр, мкм	26.5±2.0*	24.0±1.5
Площадь, мкм <sup>2</sup>	49.5±9.0 *	40.9±4.6
Объем, мкм <sup>3</sup>	51.0±16.1	42.6±8.5
Высота, мкм	2.1±0.3	2.1±0.3

Примечание к таблице: \* -  $p < 0.02$

У больных с благоприятным результатом терапии ГКС было зарегистрировано увеличение фазовых высот моноцитов после инкубации их с преднизолоном в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л на 14.5% и более (значение параметра до и после инкубации  $1.97 \pm 0.09$  и  $2.1 \pm 0.13$  мкм, соответственно,  $p < 0.03$ ), тогда как у резистентных к лечению пациентов существенной динамики морфофункциональных параметров клеток после инкубации с преднизолоном не наблюдалось. Неблагоприятный результат стероидной терапии, кроме того, оказался связанным с более низким уровнем диффузионной способности легких ( $66.0 [60.0-72.1]$  и  $74.1 [69.0-83.0]$ , соответственно,  $p < 0.016$ ) (рис. 44).

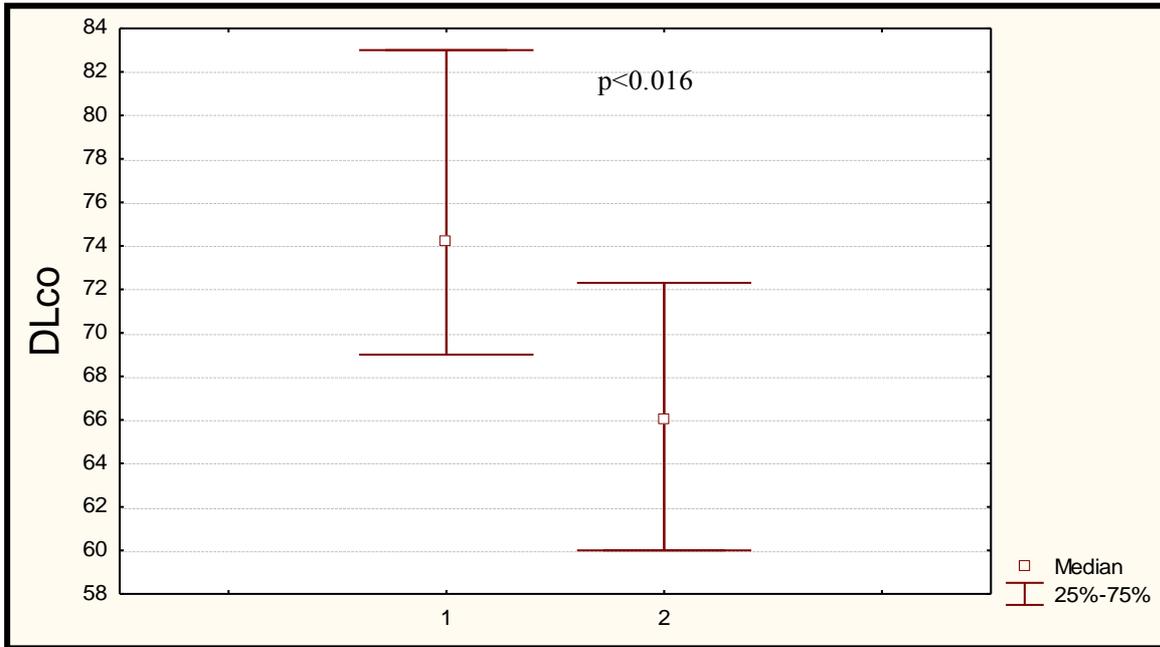


Рисунок 44. Различия больных с благоприятным (1) и неблагоприятным (2) результатом терапии преднизолоном по исходному уровню Dlco (в % должной)

## 7.1. Обсуждение

Данные исследований клеток моноцитарно-макрофагальной системы при саркоидозе позволяют говорить о возможности оценки текущего воспаления на основании определения их метаболической активности [138, 81, 150, 204, 206, 160]. Циркулирующие моноциты больных саркоидозом с признаками воспалительной активности заболевания экспрессируют большее количество CD14, CD16 и CD69, синтезируют повышенное количество ФНО- $\alpha$ , простагландина E2 и F1, лейкотриена B4, проявляют более выраженную антигенпрезентирующую способность и склонность к формированию многоядерных гигантских клеток [70, 185, 130].

Полагая, что различия в активности текущего воспаления при саркоидозе связаны с особенностями морфофункциональных параметров циркулирующих моноцитов, мы использовали в работе экспресс-метод витальной компьютерной фазово-интерференционной морфометрии (КФМ), который позволяет оценить изменение фазы прошедшего через клетку излучения и получать информацию о распределении биологического вещества внутри клетки. В трансформации фазового рельефа значительную роль играют концентрация, химический состав и агрегатное состояние внутриклеточного вещества. Фазово-интерференционные портреты моноцитов сопоставимы с их известными изображениями, полученными с помощью световой или электронной микроскопии. В то же время метод КФМ позволяет неинвазивно в режиме реального времени исследовать особенности структурно-геометрических и оптических показателей живых функционирующих клеток, комплексно характеризующих не только их морфологию, но и функциональное состояние [56].

Согласно полученным данным моноциты страдающих саркоидозом пациентов имели достоверно меньшие размерные параметры (диаметр, периметр и площадь) по сравнению с моноцитами здоровых доноров. У пациентов с признаками воспалительной активности заболевания фазовая высота циркулирующих моноцитов была достоверно меньше, чем в группе больных без признаков активности системного воспаления.

Фазовая высота клетки отражает в первую очередь состояние клеточного ядра. В процессе синтеза клеткой биологически активных молекул ядерный хроматин претерпевает сложные конформационные превращения, изменяющие его физико-химические свойства, что влияет на величину анизотропии (двулучевого преломления). Величина анизотропии зависит от степени упорядоченности хроматина, и снижение уровня анизотропии может свидетельствовать о переходе гетерохроматина в эухроматин. При активации

клетки в ядре происходит перераспределение гетерохроматина к периферии, заметное снижение его электронной плотности, а в ядрышке образуются множественные, т.н. “фибрилярные центры”, окруженные плотным фибриллярным и гранулярным компонентами. Таким образом, снижение фазовой высоты моноцитов отражает повышенную активность биологических процессов, протекающих в клеточном ядре [56].

В настоящем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная зависимость величин фазовой высоты и объема моноцитов с уровнем неоптерина крови [105]. Связь оптических фазовых показателей клеток с активностью воспаления подтверждало и то, что число циркулирующих моноцитов с низкими значениями фазовой высоты (<2 мкм) увеличивалось при повышении уровня неоптерина плазмы крови и относительного количества лимфоцитов БАЛ.

Назначение системных глюкокортикостероидов больным саркоидозом с признаками активности системного воспаления в большинстве случаев (72%) привело к их выздоровлению в течение 6-12 месяцев. Однако у 7 больных (18%) рентгенологические и функциональные проявления болезни после проведенного лечения сохранялись. Низкая эффективность стероидов при саркоидозе могла быть связана с процессами фиброобразования в легочной ткани, однако у всех больных, резистентных к терапии ГКС при КТ отсутствовали данные за наличие легочного фиброза.

Одной из причин гормонорезистентности могла быть низкая чувствительность к стероидам клеток-мишеней. Как оказалось, у пациентов с благоприятным результатом терапии отмечалось достоверное (на 14.5% и более) увеличение фазовой высоты циркулирующих моноцитов после инкубации с преднизолоном в концентрациях  $10^{-4}$  мкмоль/л *in vitro*, что объясняется подавлением их метаболической активности под влиянием глюкокортикостероида. В группе гормонорезистентных больных, напротив,

значимых изменений этого параметра после инкубации не наблюдалось. Таким образом, эффективность стероидной терапии больных саркоидозом была связана с высокой чувствительностью циркулирующих моноцитов к преднизолону *in vitro*, а резистентность к лечению сочеталась с отсутствием динамики морфофункциональных параметров клеток при инкубации их с преднизолоном.

Также была выявлена зависимость эффективности терапии больных ГКС от исходных значений Dlco. В группе больных, резистентных к лечению стероидами, уровень этого показателя был значительно ниже, чем у пациентов с благоприятным результатом терапии. Данные изменения могли быть интерпретированы как следствие начинающегося легочного фиброза, не проявляющегося в виде фиброзного паттерна на КТ. Однако у 10-и привлеченных к исследованию больных ГКС оказались высокоэффективны, несмотря на то, что исходный уровень Dlco был менее 70%. Фазовый диаметр моноцитов этих 10-и больных исходно оказался значительно больше, чем у больных с неблагоприятным результатом терапии ( $9.1 \pm 0.6$  и  $8.3 \pm 0.4$ , соответственно,  $p < 0.038$ ) и при этом не отличался от значений фазового диаметра моноцитов остальных больных этой группы. Для пациентов, резистентных к терапии ГКС, исходный фазовый диаметр клеток оказывался менее 8.7 мкм.

Таким образом, морфометрические характеристики циркулирующих моноцитов больных саркоидозом могут быть использованы для оценки активности текущего воспалительного процесса. Низкие значения фазовой высоты моноцитов и появление в периферической крови большого количества моноцитов с малой ( $< 2$  мкм) фазовой высотой могут служить дополнительным критерием активности саркоидного воспаления.

С целью предварительной оценки эффективности ГКС при саркоидозе целесообразно проводить исследование чувствительности циркулирующих моноцитов к преднизолону *in vitro*. Отсутствие прироста фазовой высоты

моноцитов после инкубации с преднизолоном в концентрации  $10^{-4}$  мкмоль/л свидетельствует о низкой чувствительности клеток к стероидам, что может быть причиной снижения эффективности глюкокортикостероидной терапии при этом заболевании.

## Глава 8. ОЦЕНКА СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ

С целью выявления особенностей течения иммунопатологического процесса у больных с различными клинико-рентгенологическими вариантами саркоидоза легких использовалась одномоментная оценка цитокинового профиля периферической крови у 41 некурящего пациента (30 женщин и 11 мужчин в возрасте от 32 до 65 лет; средний возраст 46.5 лет) с морфологически верифицированным саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов без значимых коморбидных состояний. У 22 больных (группа А) отмечались признаки длительного (более 3 месяцев) активного течения саркоидоза в виде периодического субфебрилитета, снижения массы тела, повышения уровня неоптерина плазмы крови, либо прогрессирующих рентгенологических изменений в легочной паренхиме. В дальнейшем 13-и пациентам этой группы проводилось лечение системными глюкокортикостероидами (преднизолон в начальной суточной дозе 0.3-0.5 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 0.2-0.3 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев). У 19-и больных (группа Н) признаков активного течения саркоидоза не выявлялось; из них у 5-и обнаруживались проявления выраженного легочного фиброза на рентгенограмме (4 рентгенологическая стадия болезни), а у 10-и признаки легочного фиброза на КТ в виде множественных ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция с начальной деформацией бронхов, а также участки «матового стекла» грубой текстуры.

Проводилось исследование исходных концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, а также уровня неоптерина. В 13-и случаях исследование повторялось после курса терапии стероидами. У 9-и больных с признаками выраженного легочного фиброза концентрацию цитокинов в

сыворотке крови определяли с использованием технологии «xMAP» (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США) [49, 139]. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

В общей группе больных уровень ИЛ-2 крови оказался связанным тесной корреляционной зависимостью с количеством ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и неоптерина (0.58, 0.66 и 0.44, соответственно,  $p < 0.04$ ), что свидетельствует о согласованном действии различных механизмов воспаления при саркоидозе. Повышение уровня неоптерина в крови больных с признаками активного течения саркоидоза, по-видимому, было связано с действием ИЛ-2, поскольку известно участие этого цитокина в активации альвеолярных макрофагов (в частности, он усиливает выработку ГМ-КСФ этими клетками) [2,11].

В сравнении с группой пациентов без признаков активности заболевания, у больных с признаками активного течения саркоидоза выявлялось повышение в крови уровня ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , которые относятся к провоспалительным цитокинам, синтезируемым преимущественно Th1 клетками. Хотя уровни ИЛ-4, синтезируемого главным образом Т-хелперами 2 типа (Th2), в указанных группах не отличались, соотношение ИЛ4/ИЛ-2 оказалось достоверно выше при неактивном течении заболевания (табл. 45).

Таблица 45.

Уровень цитокинов в крови больных саркоидозом с признаками воспалительной активности (группа А) и без признаков воспалительной активности заболевания (группа Н) до назначения ГК

Параметр	Группа А, n=22	Группа Н, n=10
Неоптерин	14.8 (9.2; 22.3) *	5.4 (1.7; 11.8)
ИЛ-2	20.3 (15.8; 24.6) *	3.6 (2.1; 4.8)
ИЛ-4	9.5 (5.6; 10.6)	9.4 (3.8; 10.1)

ИЛ-4/ИЛ-2	45.9 ± 41.2 *	277.9 ± 262.6 □
ИЛ-8	3.2 (1.6; 10.9) *	0.12 (0; 0.7)
ИЛ-18	595.2 (470.9; 665.9)	590.8 (477.7; 725.3)
ФНО-α	8.3 (2.9; 19.3) *	2.0 (0; 4.5)

Примечание к таблице: ИЛ - интерлейкин; ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа; \* значимое различие,  $p < 0.05$ .

Больные с легочным фиброзом характеризовались значительным повышением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 по сравнению с остальными пациентами ( $326.4 \pm 122.6\%$  и  $88.2 \pm 28.6\%$ , соответственно,  $p = 0.002$ ) (рис. 45).

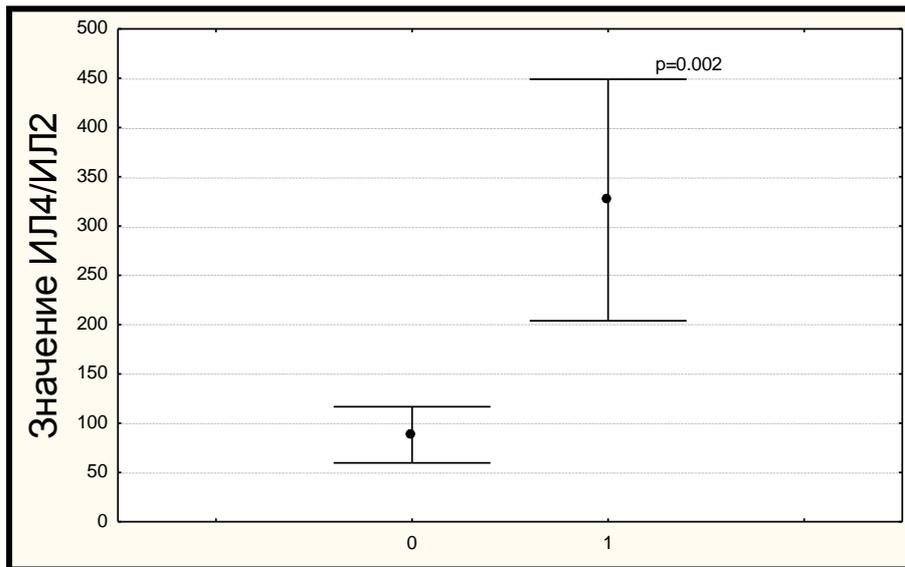


Рисунок 45. Различие больных с признаками выраженного легочного фиброза (1) и пациентов с нефиброзными изменениями в легочной паренхиме (0) по индексу ИЛ-4/ИЛ-2

В настоящем исследовании не удалось выявить достоверного различия значений индекса ИЛ-4/ИЛ-2 в крови больных саркоидозом с легочным фиброзом и пациентов с саркоидозом неактивного течения без признаков легочного фиброза, что было связано с малым количеством наблюдений при выраженной вариабельности полученных данных.

Длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) 13 больных с признаками воспалительной активности саркоидоза привела к значительному улучшению клинико-рентгенологической картины и достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови (табл. 46). Эти данные подтверждают известную высокую эффективность патогенетической терапии ГКС при признаках активного течения саркоидоза.

Таблица 46.

Уровень цитокинов в крови больных саркоидозом с признаками воспалительной активности заболевания (n=13) до и после лечения глюкокортикостероидами (исследование методом ИФА)

Параметры	Исходные значения	Значения после терапии ГКС
ИЛ-2	20.6 (14.5; 27.5) *	13.3 (11.3; 14.4)
ИЛ-4	9.7 (8.6; 10.5)*	3.5 (2.6; 4.7)
ИЛ-4/ИЛ-2	45.9±41.2*	32.8 ±17.9
ИЛ-8	5.8 (1.8; 13.3)*	5.1 (3.5; 7.7)
ИЛ-18	542.1 (468.5; 724.8)*	439.6 (356.0;588.6)
ФНО-α	14.1 (7.8; 20.1)*	6.7 (5.0; 12.5)

Примечание к таблице: ИЛ - интерлейкин, ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа; \*- значимое различие, p<0.05

При исследовании методом мультиплексного анализа цитокинового профиля, включающего цитокины и хемокины моноцитарно-макрофагального, Th1 и Th2-клеточного происхождения и факторы фиброобразования, были выявлены следующие закономерности. По сравнению со здоровыми донорами при саркоидозе, осложнившимся легочным фиброзом, отмечалось значительное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-12, а также достоверное снижение уровня гамма-интерферона, антагониста рецепторов к ИЛ-1 (ИЛ-1ra), ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 в плазме крови (табл. 47).

Таблица 47.

Концентрации цитокинов в крови больных саркоидозом с легочным фиброзом и здоровых доноров (исследование методом мультиплексного анализа)

Цитокины	Больные саркоидозом с признаками легочного фиброза (n=9)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-1 $\beta$	114.1 (106.9; 155.1) $\square^*$	4.07 (2.61; 7.57)
ИЛ-1ra	55.03 (46.1; 63.3) $\square^*$	150.64 (111.19; 1082.79)
ИЛ-4	11.79 (8.14; 13.5)*	3.31 (0.21; 8.86)
ИЛ-6	7.96 (3.5; 20.4)*	7.78 (4.5; 33.47)
ИЛ-8	2.13 (1.47; 3.81) $\square^*$	12.47 (4.76; 28.15)
ИЛ-9	13.11 (11.9; 103.79)	34.17 (26.3; 186.21)
ИЛ-12(p70)	21.21 (13.87; 30.38)	5.78 (2.24; 27.59)
ИЛ-17	51.27 (45.75; 56.83)	22.87 (5.23; 385.67)
эотаксин	120.32 (102.49; 134.31)	102.41 (19.39; 1247.91)
ИНФ- $\gamma$	96.36 (79.4; 122.76)* $\square$	285.35 (112.2; 2342.56)
ВБ-10	749.88 (654.07; 1036.82)	717.8 (188.68; 17 831.02)
МХБ-1	34.3 (8.81; 45.06) $\square^*$	48.59 (22.26; 248.53)
МБВ-1b	47.93 (44.96; 51.53)* $\square$	66.05 (49.36; 153.31)

ТФР bb	15199.31 (79 66.74; 301 73.13)	26024.51 (58 54.75; 936 46.95)
ВЭФР	114.115 (106.86; 155.1)	205.56 (63.85; 2887.44)

Примечания к таблице: ВБ-10 – воспалительный белок-10, МХБ-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, МБВ-1b–макрофагальный белок воспаления-1b, ТФР bb – тромбоцитарный фактор роста bb, ВЭФР- васкулоэндотелиальный фактор роста, \* значимое различие,  $p < 0.05$

### 8.1. Обсуждение

За последние десятилетия изучение патогенеза поражения легких при саркоидозе позволило существенно расширить представления о механизмах развития гранулематозного воспаления и формировании фиброзных поствоспалительных изменений в легочной ткани. Проведенные исследования показали, что процесс фиброобразования определяется персистирующими воспалительными стимулами, которые влияют на продукцию факторов роста и синтез фиброгенных цитокинов. При этом продолжают происходить процессы рекрутирования, пролиферации, дифференцировки и активации различных иммунокомпетентных клеток [64, 191, 192]. Начало воспалительного процесса сопряжено с появлением в легочном интерстиции большого количества CD4+T-клеток, интенсивно синтезирующих множество провоспалительных цитокинов, в том числе интерферона-гамма (ИНФ- $\gamma$ ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2). Нарушение процессов апоптоза T-клеток саркоидных гранул приводит к хронизации воспаления и, по-видимому, способствует развитию легочного фиброза [191,192].

Альвеолярные макрофаги являются антигенпрезентирующими клетками и инициируют развитие саркоидного воспаления. Эти клетки синтезируют большое

количество интерлейкинов, таких как фактор некроза опухоли–альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [81]. Продукция супероксидных анионов, кислородных радикалов и протеаз легочными макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками вызывает повреждение базальной мембраны и других структур альвеол, что сопровождается рекрутированием фибробластов в альвеолярное пространство. Этому способствует действие местных хемоаттрактантов (хемокинов, факторов коагуляции и фибринолиза), а также матриксных протеинов (пептидов коллагена, ламинина, фибронектина и эластина). Синтез альвеолярными макрофагами факторов роста (трансформирующего фактора роста- $\beta$ , тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1) усиливает пролиферацию фибробластов и синтез этими клетками коллагена [109, 106, 146].

Мы проводили одномоментную оценку уровня различных цитокинов крови при внутригрудном саркоидозе, в том числе и у пациентов с признаками легочного фиброза на КТ. В результате исследования было выявлено, что в сравнении со здоровыми донорами, у больных с легочным фиброзом, количество ИНФ- $\gamma$  и факторов хемотаксиса (ИЛ-8, МБВ и МХБ) в крови было достоверно снижено, а уровень ИЛ-4 значительно превышал норму.

В настоящее время ИНФ- $\gamma$  считается одним из ключевых триггеров воспаления при саркоидозе и экспрессируется главным образом Th1 клетками. Участвуя в реакции гиперчувствительности замедленного типа, ИНФ- $\gamma$  способствует повышению фагоцитарной активности легочных макрофагов, синтезу молекул ко-стимуляции и хемокинов СХС-семейства и препятствует процессам клеточного апоптоза. При этом он оказывает антифибротическое действие, ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток и синтез фибробластами коллагена в легочной ткани. В проведенном исследовании

уровень ИНФ- $\gamma$  в крови больных с легочным фиброзом оказался существенно ниже, чем в группе здоровых доноров. Данные изменения не были ожидаемыми и возможно объясняются значительным снижением синтеза этого цитокина Th1 клетками в условиях редукции саркоидного воспаления при прогрессировании легочного фиброза. МБВ и МХБ являются важными хемокинами, участвующими в привлечении и иммобилизации иммунокомпетентных клеток в зонах воспаления [137, 161]. У пациентов с легочным фиброзом снижение концентрации этих провоспалительных цитокинов в крови сопровождалось одновременным повышением уровня ИЛ-4, относящегося к кофакторам пролиферации фибробластов, который синтезируется в основном Т-хелперами 2 типа.

Полученные результаты согласуются с концепцией нарушения Th1/Th2 цитокинового баланса при развитии фиброза в легочной ткани. Согласно этой концепции, появление легочного фиброза связано с возрастанием функциональной активности Th2 клеток и снижении синтетической активности Th1 клеток, что приводит к соответствующему смещению цитокинового равновесия [119, 192].

Выявленное в данном исследовании повышение индекса ИЛ-4/ИЛ-2 при выраженном легочном фиброзе соответствует преобладанию функциональной активности Т-хелперов 2 типа над Т-хелперами 1 типа. Мы полагаем, что исследование соотношения Th1 и Th2 спектра цитокинов у больных саркоидозом легких целесообразно для ранней диагностики легочного фиброза при саркоидозе и определения показаний к назначению патогенетической противовоспалительной и противофиброзной терапии. Увеличение соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 в периферической крови при саркоидозе может свидетельствовать о начавшемся процессе фиброзообразования в легочной ткани.

У пациентов с легочным фиброзом было обнаружено нормальное содержание в крови ИЛ-12 (макрофагального цитокина, инициирующего активность Th1 клеток на этапе формирования саркоидных гранул) и существенное снижение уровня ИЛ-8. Синтезируемый преимущественно легочными фибробластами, ИЛ-8 относится к хемокинам СХС-семейства и играет роль в привлечении Т-лимфоцитов и нейтрофилов в легочную ткань. Уменьшение концентрации этого хемокина в крови при легочном фиброзе можно расценивать как признак редукции воспалительной активности заболевания [192, 81]. Вместе с тем, возрастание уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови при одновременном снижении концентрации ИЛ-1ra (специфического антагониста рецепторов к ИЛ-1) свидетельствует о сохранении провоспалительного потенциала циркулирующих моноцитов и альвеолярных макрофагов у больных с выраженным легочным фиброзом.

Полученные результаты позволяют считать, что при саркоидозе развитие и прогрессирование легочного фиброза происходит на фоне смещения равновесия Th1/Th2 цитокинов в сторону Th2 спектра, проявляющегося повышением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 периферической крови, что можно использовать для ранней диагностики легочного фиброза при этом заболевании. Кроме того, у больных саркоидозом с признаками легочного фиброза обнаруживается повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 в крови, тогда как количество антагониста рецепторов к ИЛ-1 снижается, что указывает на активность текущего воспаления у этой категории пациентов.

Данные проведенного исследования позволяют предполагать, что развитие легочного фиброза при саркоидозе оказывается одним из важных факторов прогноза течения этого заболевания. В этой связи выявление ранних маркеров фиброзообразования при морфологическом исследовании биоптатов легочной ткани может оказаться важным предиктором неблагоприятного течения саркоидоза.

## **Глава 9. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Для решения задачи выявления ранних морфологических признаков легочного фиброза проводилось исследование биоптатов легочной ткани 26 пациентов (17 женщин и 9 мужчин в возрасте от 20 до 68 лет; средний возраст 38.9 лет) страдавших саркоидозом (16 больных) либо неспецифической интерстициальной пневмонией (10 больных). Биоптаты были получены при помощи операционной биопсии легочной ткани. Продолжительность течения заболеваний не превышала 2 лет. Изменения легочной паренхимы на КТ у 6 (60%) НСИП включали ретикулярные затемнения, нарастающие к базальным отделам легких, зоны «матового стекла» грубой текстуры и участки консолидаций легочной паренхимы, что было отнесено к вероятным признакам легочного фиброза [68]. На КТ больных саркоидозом и 4-х пациентов с НСИП вероятных признаков легочного фиброза не обнаруживалось. При физикальном и инструментальном обследовании, включающем трансторакальную ЭХОКГ и КТ, данных за легочную гипертензию не выявлялось.

После проведенного обследования пациентам назначалось лечение глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 0.3 мг/кг в течение 2 месяцев с постепенным переходом на поддерживающий прием в дозе 12.5 мг/сутки в течение 12 месяцев или до исчезновения патологической рентгенологической симптоматики). Отсутствие значительной положительной динамики изменений легочной паренхимы на КТ либо сохраняющееся снижение функциональных параметров (ОФВ1, ФЖЕЛ или D<sub>lco</sub>) через 12 месяцев терапии, расценивалось как резистентность к проводимому лечению.

Оценка толщины стенок легочных артерий в биоптатах легочной ткани показала, что у больных саркоидозом она была достоверно меньше ( $p < 0.04$ ), чем у пациентов с НСИП; при этом наилучшее различие определялось по максимальному значению параметра  $P$  ( $P_{max}$ ). Наличие признаков легочного фиброза на КТ у больных с НСИП не сопровождалось значимым увеличением толщины стенок легочных артерий малого калибра (рис. 46).

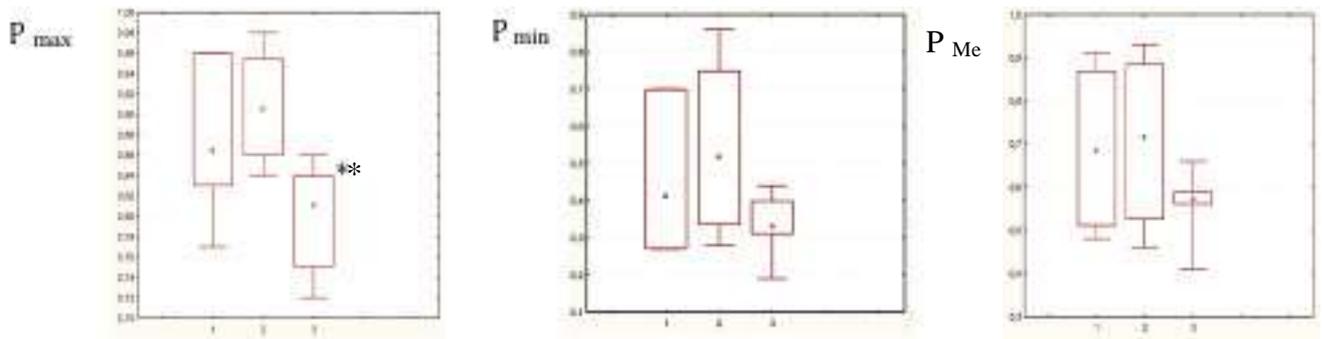


Рисунок 46. Значения параметра  $P$  у больных НСИП и саркоидозом: 1- больные НСИП без признаков легочного фиброза на КТ ( $n=4$ ); 2- больные НСИП с признаками легочного фиброза на КТ ( $n=6$ ); 3- больные саркоидозом ( $n=16$ ). \*-  $p < 0.04$

Дальнейший анализ показал, что в биоптатах легочной ткани больных НСИП выявлялось значительно больше сосудов с величиной параметра  $P \geq 0.7$ , тогда как при саркоидозе его значение находилось преимущественно в интервале от 0.3 до 0.7. У подавляющего большинства (80%) больных НСИП в биоптатах легочной ткани количество сосудов со значением  $P \geq 0.7$  превышало 50%, в то время как при саркоидозе максимальное количество сосудов с таким значением  $P$  составило 36.8%. Полученные данные указывают на отсутствие выраженных признаков ремоделирования легочных сосудов у больных саркоидозом в отличие от пациентов с НСИП.

Вместе с тем показатель  $P$  был связан с рядом функциональных и морфологических параметров. Значения ОФВ1 и ООЛ отражали уровень  $P_{\max}$  независимо от диагноза ( $R=-0.45$ ;  $R=-0.49$ , соответственно,  $p<0.04$ ), тогда как показатель  $Dlco$  был тесно связан с толщиной сосудистой стенки только у больных саркоидозом (наиболее значимыми оказались нижняя квартиль и средние значения  $P$ ) (табл.48).

Таблица 48.

Связь ( $R$ )  $Dlco$  и показателя  $P$  при саркоидозе

	$P_{\text{среднее}}$	$P_{Q25}$	$P_{\text{min}}$
$Dlco$ до лечения	-0.68 ( $p=0.02$ )	-0.63 ( $p=0.036$ )	-0.63 ( $p=0.04$ )
$Dlco$ после лечения	-0.65 ( $p=0.03$ )	-0.74 ( $p=0.008$ )	НД

Примечание к таблице: НД - недостоверная связь между параметрами

В результате лечения больных системными ГКС было выявлено 13 пациентов, резистентных к терапии. Среди них оказалось 7 больных с НСИП (70%) и 6 (37.5%) больных саркоидозом. У остальных 13 больных (в 3-х случаях НСИП и у 10-и пациентов с саркоидозом) выздоровление наступило в разные сроки наблюдения. Значения  $P$  в группе стероид-резистентных больных оказались выше, чем у пациентов, выздоровевших на фоне терапии ГКС; наиболее информативной была нижняя квартиль параметра (табл.49, рис.47). Однако эти результаты определялись пациентами с НСИП, а не больными саркоидозом (табл. 50).

Значения параметра Р у чувствительных и резистентных к лечению стероидами больных общей группы

Характеристика параметра Р	Стероид-резистентные больные (n= 13), Me[Q25;75]	Стероид-чувствительные больные (n= 13), Me[Q25;75]
Максимальное значение Р	0.85 [0.83; 0.93]	0.82 [0.76; 0.86]
Минимальное значение Р	0.40 [0.33;0.64]	0.35 [0.29;0.40]
Медиана значений Р	0.61 [0.57; 0.88]	0.57[0.52; 0.62]
Нижняя квартиль значений Р	0.54 [0.49; 0.79]	0.45 [0.44; 0.53] *
Верхняя квартиль значений Р	0.69[0.66; 0.90]	0.65 [0.61; 0.74]
Среднее значение Р	0.61[0.59-0.84]	0.56[0.52-0.57]

Примечание к таблице: \* p<0.05

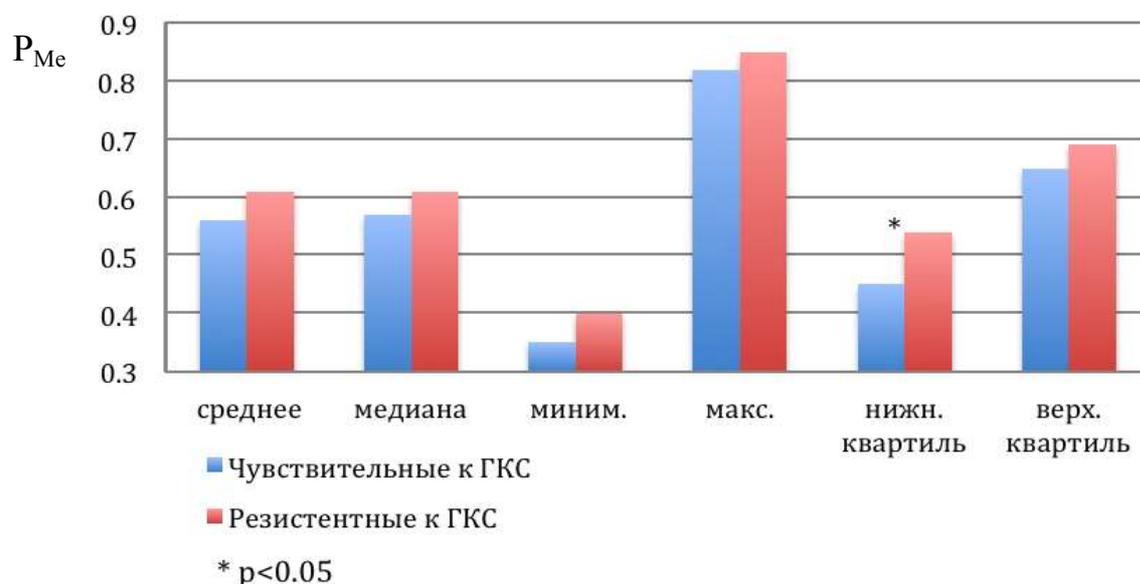


Рисунок 47. Медианы значений параметра Р (P<sub>Me</sub>) у чувствительных и резистентных к лечению стероидами больных общей группы

Значения Р у резистентных и чувствительных к терапии ГКС больных НСИП и саркоидозом

Нозологическая форма	Р <sub>среднее</sub>	Р <sub>медиана</sub>	Р <sub>нижняя квартиль</sub>
НСИП, резистентная к ГКС (n=7)	0.76±0.18*	0.57±0.21*	0.69±0.22*
НСИП, чувствительная к ГКС (n=3)	0.55±0.1	0.30±0.05	0.43±0.12
Саркоидоз, резистентный к ГКС (n=6)	0.57±0.08	0.34±0.09	0.50±0.09
Саркоидоз, чувствительный к ГКС (n=10)	0.58±0.05	0.37±0.06	0.49±0.05

Примечание к таблице: \* p<0.05 с остальными группами

У резистентных к терапии ГКС больных НСИП отмечалось значительно большее количество сосудов с показателем  $P \geq 0.7$ , чем у остальных пациентов (табл. 51).

Таблица 51.

Относительное количество сосудов с показателем  $P \geq 0.7$  в биоптатах больных НСИП и саркоидозом

Нозологическая форма	% сосудов с $P \geq 0.7$ в биоптате легкого
НСИП, резистентная к ГКС (n=7)	63.0±39.1*
НСИП, чувствительная к ГКС (n=3)	21.4±21.1
Саркоидоз, резистентный к ГКС (n=6)	18.03±9.4
Саркоидоз, чувствительный к ГКС (n=10)	14.51±3.7

Примечание к таблице : \* p < 0.035

Таким образом, резистентных больных НСИП отличало наличие большей толщины сосудистой стенки легочных артерий малого калибра, а результат терапии ГКС при саркоидозе не был достоверно связан с толщиной стенки легочных сосудов.

В общей группе больных была выявлена положительная корреляционная связь между  $P_{\max}$  и степенью легочного фиброза, выраженной в баллах по шкале Ashcroft, а также между  $P_{\max}$  и интенсивностью экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани ( $r=0.5$  и  $r=0.48$ , соответственно,  $p<0.04$ ). Увеличение параметра  $P$  становилось значимым только при выраженной экспрессии SMA (табл. 52).

Таблица 52.

Минимальные ( $P_{\min}$ ) и максимальные ( $P_{\max}$ ) значения параметра  $P$  при различной степени экспрессии гладкомышечного актина (SMA) в биоптатах легочной ткани у больных общей группы

Выраженность экспрессии SMA в биоптате легочной ткани (баллы)	$P_{\min}$	$P_{\max}$
1 (n = 13)	0.37 [0.31; 0.4]	0.89 [0.75; 0.85]
2 (n = 5)	0.39 [0.26; 0.4]	0.84 [0.81; 0.88]
3 (n = 8)	0.64 [0.43; 0.86]*	0.93 [0.91; 0.98]*

Примечание к таблице: \*  $p<0.04$

Резистентных к глюкокортикостероидам больных саркоидозом отличала от стероидчувствительных пациентов большая величина экспрессии SMA ( $2.4\pm 0.79$  и  $1.1\pm 0.32$  баллов, соответственно,  $p<0.001$ ) (рис. 48).

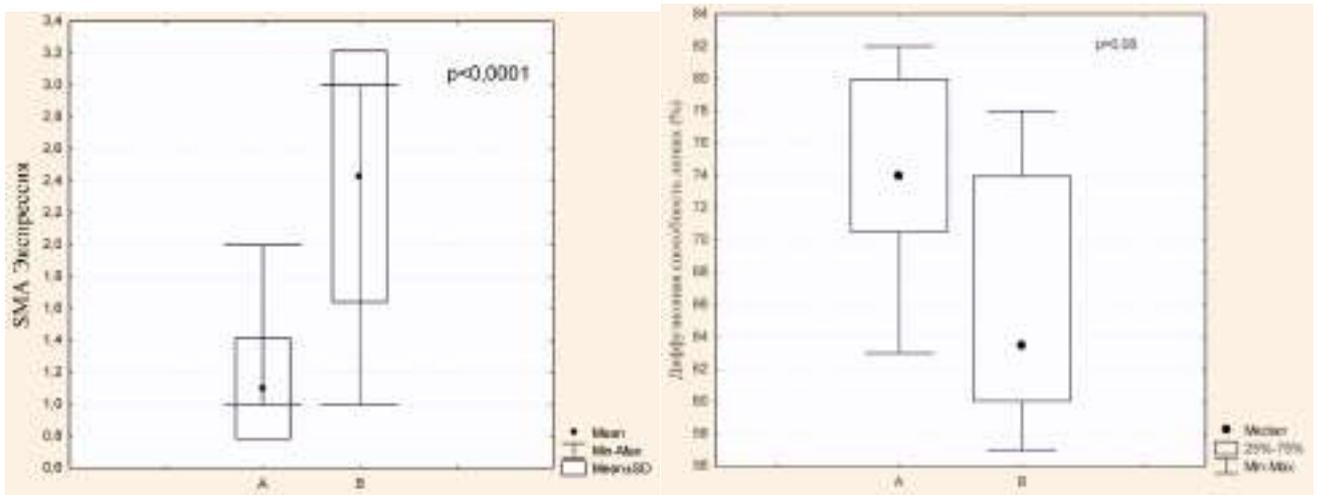


Рисунок 48. Различия больных саркоидозом чувствительных (А) и резистентных (В) к глюкокортикостероидной терапии по интенсивности экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани и уровню Dlco

У этих пациентов окрашивание ткани на SMA выявляло его наличие как по периферии саркоидных гранул, так и в межальвеолярных перегородках, тогда как при высокой чувствительности к ГКС экспрессия SMA регистрировалась в большей степени вокруг саркоидных гранул, а межальвеолярные перегородки оставались относительно интактными.

Несмотря на существенные изменения респираторной части легочной паренхимы, значимых различий по уровню Dlco в группах резистентных и чувствительных к стероидам больных саркоидозом не было (см. рис. 48). Группы больных НСИП достоверно не отличались между собой ни по степени выраженности легочного фиброза, ни по уровню синтеза SMA.

Таким образом, гормонорезистентность при саркоидозе была связана с количеством миофибробластов в легочной ткани и их локализацией. У больных НСИП резистентность к ГКС ассоциировалась с признаками гипертрофии стенок легочных артерий малого калибра.

## 9.1. Обсуждение

Развитие неконтролируемого глюкокортикостероидами легочного фиброза при различных интерстициальных заболеваниях легких является одним из проявлений горморезистентности при этой патологии. Согласно существующим представлениям основную роль в формировании фиброзных изменений легочной ткани играют фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки и фиброциты, синтезирующие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, главным образом - коллаген. Увеличение количества этих клеток в легочной ткани происходит вследствие повышенной пролиферативной активности, увеличения притока извне либо нарушения процессов апоптоза и сопровождается формированием фиброза с перестройкой архитектоники легочной паренхимы и, как следствие, прогрессирующими функциональными нарушениями. При участии различных эндогенных факторов фиброобразования, важнейшим из которых является трансформирующий фактор роста (ТФР)- $\beta_1$ , тканевые фибробласты дифференцируются в миофибробласты, экспрессирующие молекулы SMA. Источником миофибробластов могут быть также мышечные клетки бронхиол, клетки эпителия дыхательных путей и циркулирующие в кровотоке предшественники костномозгового происхождения [146, 101]. Этот пул антигенпрезентирующих клеток составляет менее 1% всех лейкоцитов крови и экспрессирует определенный набор макромолекул, в частности коллаген 1 типа, проколлаген 1 и 3 типа, рецепторы к хемокинам CXCR4 и CCR7. В процессе культивирования *in vitro* эти клетки приобретают вытянутую форму, способность к адгезии, а через 3 недели примерно у трети клеток обнаруживают молекулы  $\alpha$ -SMA, что позволяет отнести их к фенотипу миофибробластов [120, 180, 101, 145, 213].

Иммуногистохимическое исследование биоптатов легочной ткани при различных хронических заболеваниях легочной паренхимы показало, что миофибробласты, локализующиеся в субэпителиальном слое, способны к миграции (в частности, проникают в просвет альвеол). Их функциональная активность усиливается под действием ТФР— $\beta_1$  и приводит к избыточному отложению коллагена в легочном интерстиции, формируя морфологическую картину легочного фиброза [145].

В настоящем исследовании была предпринята попытка оценки связи количества миофибробластов в легочной ткани, степени выраженности легочного фиброза, и функциональных параметров дыхания у больных саркоидозом и НСИП, чувствительных и резистентных к глюкокортикостероидной терапии. Было обнаружено, что низкая эффективность стероидной терапии при саркоидозе определяется повышенным количеством SMA-экспрессирующих клеток в биоптате легкого. При этом оказалось, что у стероидрезистентных больных саркоидозом выраженная (более 2 баллов) экспрессия SMA выявляется как по периферии эпителиоидноклеточных гранул, так и в межальвеолярных перегородках. Этот морфологический паттерн отличался от картины при стероидчувствительном саркоидозе, при котором количество миофибробластов в легочной ткани оказывается достоверно меньше (интенсивность экспрессии SMA не превышала 2 баллов), при этом клетки располагаются преимущественно в области эпителиоидноклеточных гранул, оставляя относительно интактной респираторную зону легочной паренхимы.

В настоящее время принято считать, что одним из наиболее чувствительных способов оценки тяжести течения саркоидоза является исследование Dlco [58, 143, 100]. В проведенном нами исследовании не было выявлено значимых различий исходных значений Dlco в группах гормончувствительных и гормонрезистентных больных саркоидозом, следовательно, исследование

экспрессии SMA в биоптате легкого оказалось более чувствительным способом прогностической оценки заболевания, чем измерение Dlco.

Оценка легочного фиброза по шкале Ashcroft оказалась недостаточно надежной при саркоидозе легких, тогда как при НСИП такой метод балльной оценки фиброзных изменений в легочной паренхиме может быть успешно использован. В нашем исследовании не было выявлено различий в степени выраженности легочного фиброза у чувствительных и резистентных к стероидам больных НСИП, что может быть связано с малым количеством наблюдений и выраженным разнообразием патоморфологической картины при этом заболевании.

Дополнительной характеристикой морфологических изменений легочной паренхимы была степень утолщения стенок легочных артерий малого калибра (100-300 мкм), что могло характеризовать раннюю стадию развития гипертензии малого круга. Больным не проводилась катетеризация правых отделов сердца, однако легочная гипертензия не выявлялась при трансторакальной ЭХОКГ и КТ грудной клетки. Для того чтобы избежать больших погрешностей в оценке структурного ремоделирования стенок легочных артерий, связанных с разным количеством сосудов в биоптатах, разным их диаметром, разным углом среза и т.п., исследования измерения проводили на поперечных срезах сосудов, выбирая артерии, сходные по величине наружного диаметра. В результате оказалось, что толщина стенок легочных артерий малого калибра у больных саркоидозом была достоверно меньше, чем у больных НСИП. Хотя резистентность к терапии системными ГКС при саркоидозе была связана с достоверным увеличением максимального значения параметра P, другие его характеристики не отличались. Таким образом, значимых признаков ремоделирования сосудистого русла у больных саркоидозом даже при наличии легочного фиброза не выявлялось, тогда,

как у больных НСИП они были обнаружены и сочетались с резистентностью к стероидной терапии.

Выявленная положительная корреляционная связь между степенью легочного фиброза, утолщения стенок легочных артерий малого калибра и интенсивностью экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани у больных неспецифической интерстициальной пневмонией свидетельствует о развитии структурного ремоделирования сосудистого русла на раннем этапе формирования легочного фиброза, а также о возможности оценки фиброобразующего потенциала по количеству локализующихся в ткани легкого миофибробластов. При саркоидозе легких признаков ремоделирования сосудистого русла на ранних стадиях легочного фиброза не выявлялось.

## **Глава 10. ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ БИОПСИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ**

### **10.1. Оценка результативности трансбронхиальной биопсии**

Для оценки эффективности трансбронхиальной биопсии (ТББ) при саркоидозе проводился ретроспективный анализ ее результатов у 187 больных внутригрудным саркоидозом. В 135 случаях биопсию проводили после КТ грудной клетки. При признаках легочной диссеминации биоптат получали из областей максимальной концентрации мелкоузелковых теней и фокусов затемнений при отсутствии или минимальной выраженности в них признаков легочного фиброза. 52 пациентам ТББ проводили из средней доли после обычного рентгенологического исследования. Осложнением ТББ в 1 случае (при взятии 6 биоптатов) оказался пневмоторакс, потребовавший проведения активной аспирации воздуха через дренаж.

В 69 случаях (35%) в полученном материале были выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы, что позволило верифицировать диагноз саркоидоза. В 118 случаях (65%) исследование оказалось неинформативным. Оказалось, что результат исследования связан с числом взятых биоптатов (рис. 49).



Рисунок 49. Информативность трансbronхиальной биопсии у больных саркоидозом легких при различном количестве полученных биоптатов

В связи с тем, что 1 и 6 трансbronхиальных биоптатов брали у малого количества пациентов (всего 3 человека) их данные для дальнейшего анализа не использовались. Для остальных больных рассчитывали показатель результативности биопсии (отношение числа информативных биопсий к общему числу биопсий, выраженное в %). Оказалось, что с увеличением количества биоптатов этот показатель возрастает и становится максимальным при оценке 5-и биоптатов (результативность 84.6% у больных 2 и 3 стадиями саркоидоза и 100% у больных с I стадией болезни; общая результативность 90.9%) (табл. 53).

Таблица 53.

#### Результаты трансbronхиальной биопсии у больных саркоидозом

Стадия	Количество биоптатов											
	2			3			4			5		
	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (в %)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (в %)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (в %)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (в %)
I	11	1	9.1	21	3	14.3	11	1	9.1	9	9	100
II-III	19	5	26.3	50	14	28.0	50	25	40.7	13	11	84.6

Использование данных КТ грудной клетки для определения участка биопсии легочной ткани не приводила к повышению результативности процедуры. Более важным оказалось увеличение количества биоптатов. Так, исследование 5-и биоптатов позволило верифицировать диагноз у всех больных с I стадией саркоидоза вне зависимости от выбранного метода рентгенологического исследования легких (рис. 50).

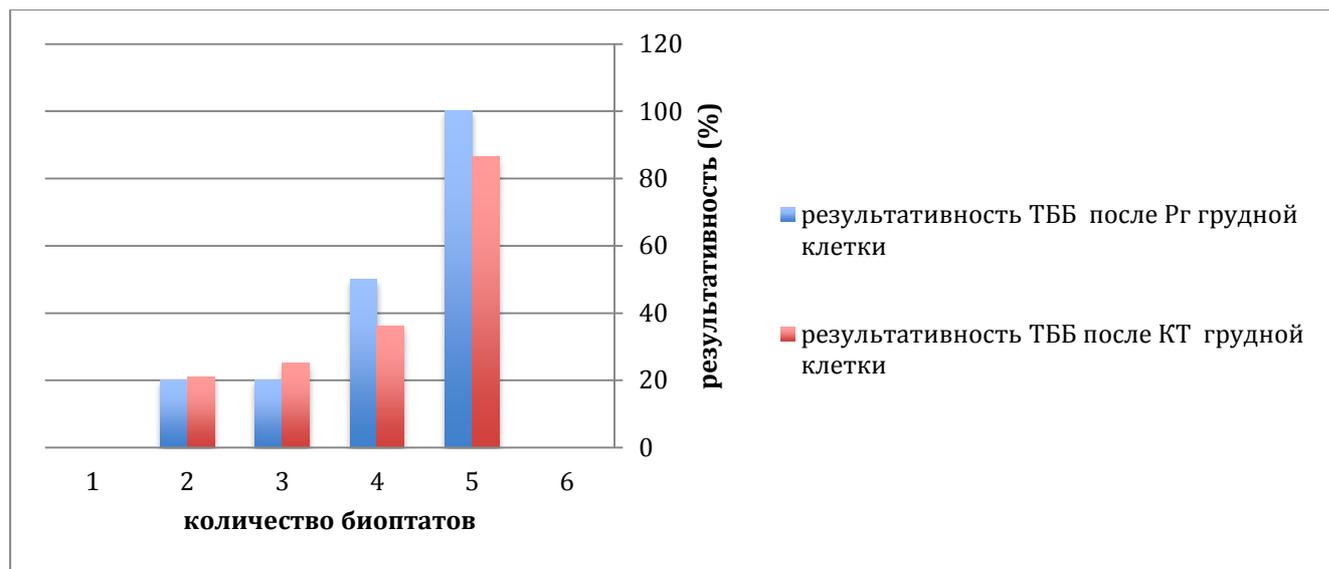


Рисунок 50. Результативность ТББ при саркоидозе после рентгенографического исследования и КТ грудной клетки

Анализ данных свидетельствует об относительной чувствительности рентгенологических методов в оценке изменений структуры легочной ткани (у больных с I стадией саркоидоза в биоптате легкого нередко выявляли морфологические признаки гранулематозного воспаления) и позволяет считать целесообразным для повышения результативности ТББ исследование не менее 5 трансбронхиальных биоптатов вне зависимости от рентгенологической стадии болезни.

Среди 118 пациентов с отрицательным результатом ТББ у 39 больных в дебюте заболевания были типичные признаки синдрома Лефгрена, и дальнейшее инвазивное обследование им не требовалось. У 4 пациентов с очаговым поражением кожи в виде папул диагноз подтвердился после биопсии кожных изменений, у 3 больных – при биопсии увеличенного надключичного лимфоузла, а у 24 пациентов диагноз был поставлен на основании типичных рентгенологических проявлений саркоидоза (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия на рентгенограмме, увеличение парааортальных, паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов, мелкоочаговая «легочная диссеминация» с перилимфатическим распределением очагов на КТ) при отсутствии каких-либо жалоб, патологической физикальной симптоматики и изменений лабораторных показателей за время наблюдения. У этих пациентов отсутствовали профессиональные вредности, не было анамнеза опухолевого заболевания и признаков другой значимой патологии, а также изменений функциональных параметров дыхания. Катемнез заболевания этих больных был прослежен в течение 2 лет, что позволило утвердиться в доброкачественном характере патологии и косвенно подтвердило первоначальный диагноз.

Остальным 48 больным с целью морфологической верификации диагноза проводили открытую или видеоассистированную торакоскопическую биопсию легочной ткани и/или внутригрудного лимфоузла (см. ниже). В большинстве случаев в качестве предварительного диагноза у этих больных рассматривалось лимфопролиферативное заболевание (рис. 51). В полученном биопсийном материале были выявлены достоверные признаки саркоидоза.

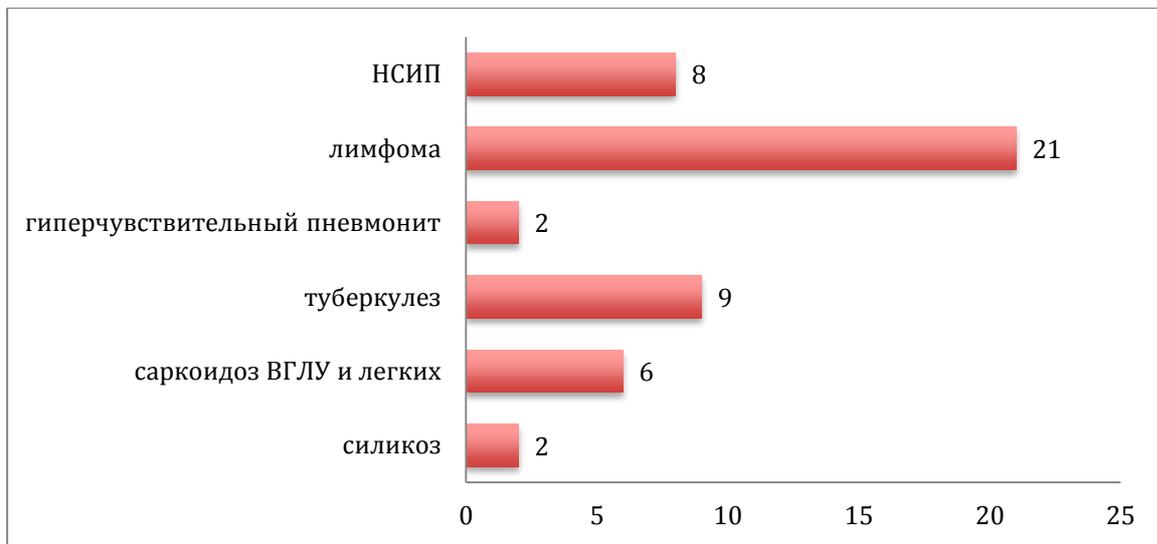


Рисунок 51. Предварительный диагноз у больных внутригрудным саркоидозом (n=48)

## 10.2. Сравнительная оценка переносимости торакотомической и видео-ассистированной торакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов

Для сравнительной оценки переносимости торакотомической, двухпортовой и трехпортовой ВАТБ легочной ткани и/или внутригрудного лимфоузла проводилось обследование 48 больных саркоидозом (2 группа), у которых ТББ не позволила верифицировать диагноз, и 39 пациентов с другими диффузными интерстициальными заболеваниями легких (1 группа), у которых проведенное исследование послеоперационных биоптатов позволило уточнить диагноз (рис.52). Биопсию легочной ткани после КТ грудной клетки выполняли при выявлении синдрома “легочной диссеминации”, а биопсию внутригрудного лимфоузла - при его увеличении более 12 мм.



Рисунок 52. Предварительный и морфологический диагнозы у больных 1 группы (n=39)

Торакотомическая биопсия проводилась 22 пациентам (25.3%), из которых 12 страдали саркоидозом. Двухпортовая ВАТБ внутригрудных лимфоузлов использовалась в 14 случаях (16.1%): у 12 больных саркоидозом и у 2 пациентов 1 группы. В 51 случае (58.6%) проводилась трехпортовая ВАТБ; среди этих пациентов оказалось 24 больных саркоидозом и 27 больных 1 группы (рис. 53).

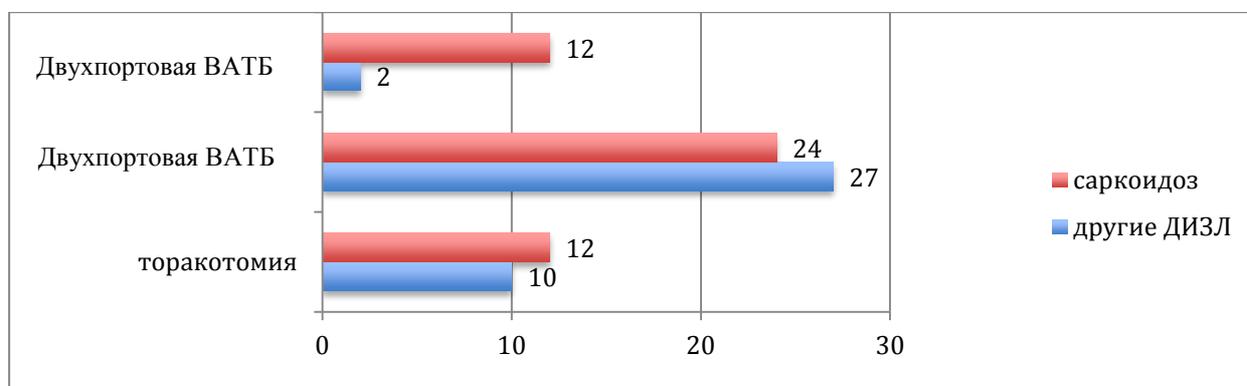


Рисунок 53. Торакотомическая и ВАТБ биопсия у больных 1 и 2 групп

### 10.3. Оценка одышки

После проведенной VATB у 38.9% пациентов впервые появилась одышка. После торакотомии на возникновение одышки жаловались большее число больных - 75% пациентов, однако различия оказались недостоверны.

Среди больных, исходно предъявлявших жалобы на одышку, в 54% случаев не было обнаружено изменение ее интенсивности в послеоперационном периоде, в 29.9% выраженность одышки увеличилась на 1 балл, а в 11.5%- на 2 балла. Усиление одышки на 3-5 баллов наблюдалось у единичных пациентов. Выраженность одышки достоверно увеличилась после торакотомии и после трехпортовой VATB, в то время как при двухпортовой VATB она практически не изменилась (табл. 54, рис. 54).

Таблица 54.

Интенсивность одышки (в баллах) до и после использования различных методов биопсии

		Выраженность одышки в баллах
Торакотомия (n=22)	до биопсии	3.1±0.54
	после биопсии	4.7± 0.49*
VATB 2 порта (n=14)	до биопсии	1.9±0.49
	после биопсии	1.9±0.43
VATB 3 порта (n=51)	до биопсии	2.9±0.32
	после биопсии	3.4±0.34*

Примечание к таблице: \* -  $p < 0.01$  в сравнении с показателем до биопсии

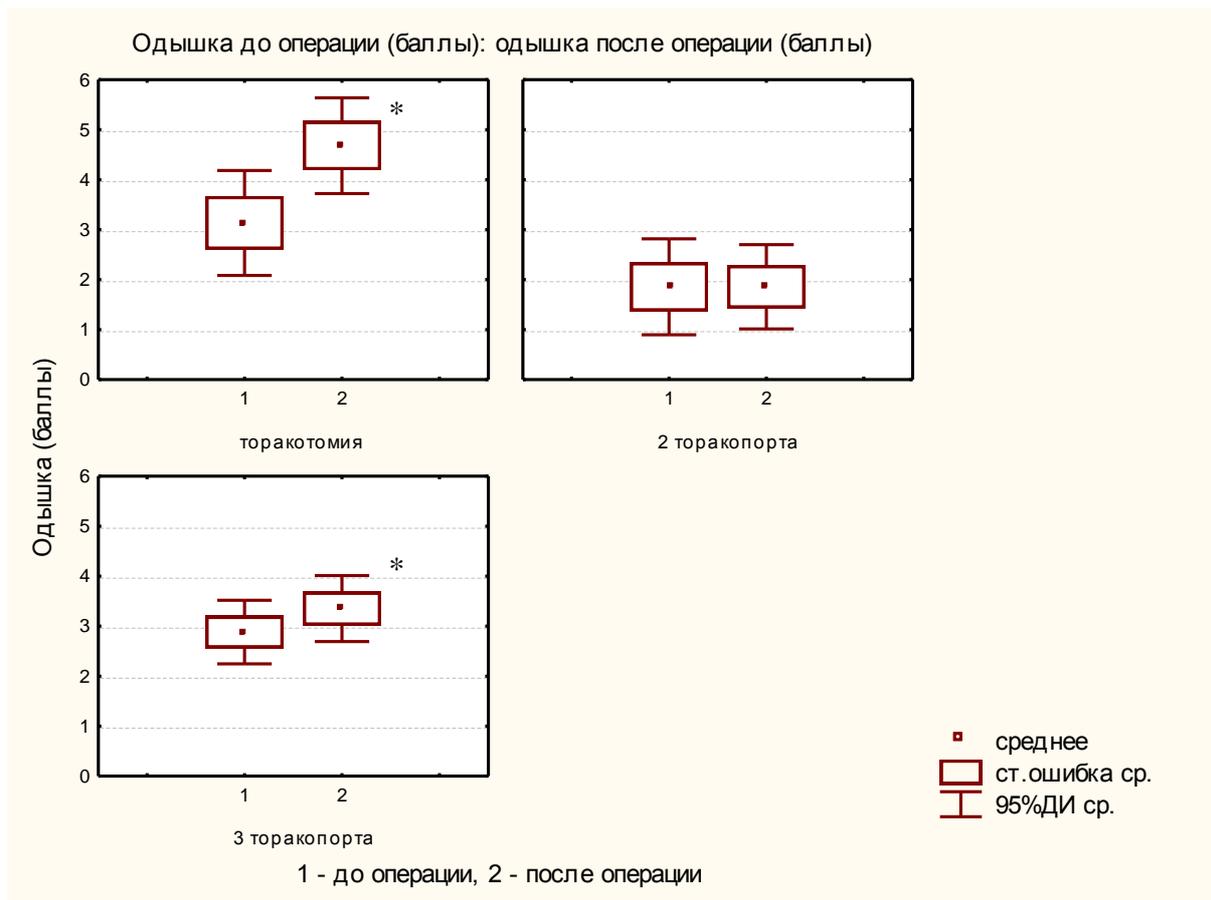


Рисунок 54. Выраженность одышки до и после оперативного вмешательства при использовании различных методов биопсии (\*-  $p < 0.01$  в сравнении с показателем до биопсии)

#### 10.4. Оценка динамики функциональных параметров

В послеоперационном периоде в общей группе отмечено высокодостоверное снижение  $D_{lco}$  ( $78.5 \pm 1.3$  и  $76.1 \pm 1.5\%$ , соответственно,  $p < 0.001$ ). При этом значимая редукция этого параметра происходила как после открытой биопсии легкого, так и после трехпортовой VATB биопсии ( $p < 0.003$  и  $p < 0.001$ , соответственно), в то время как после двухпортовой биопсии изменений  $D_{lco}$  не выявлялось (рис. 55).

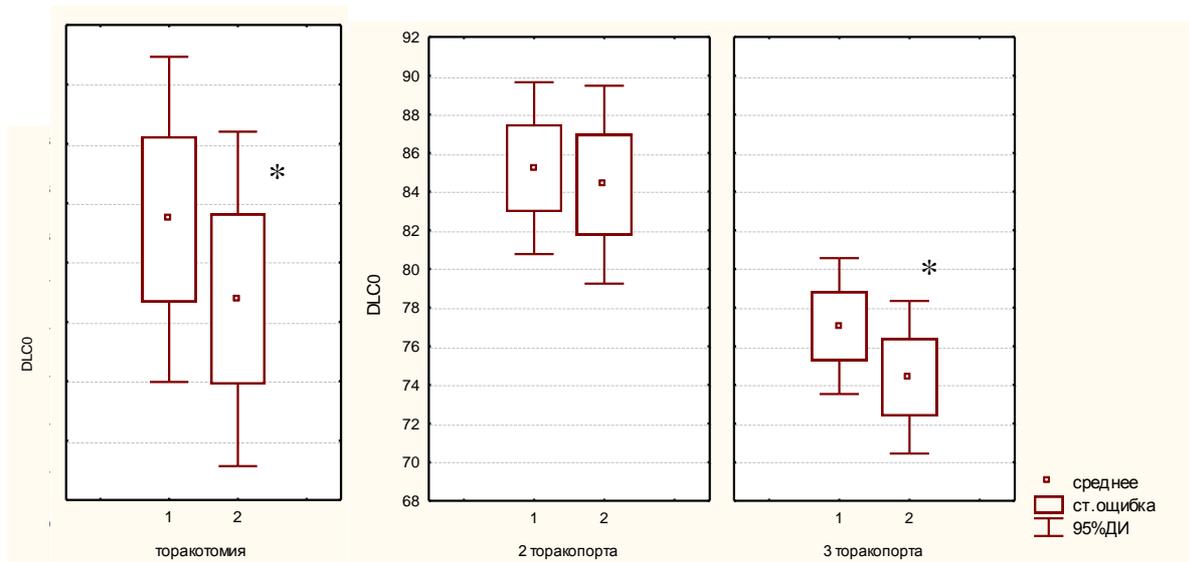


Рисунок 55. Динамика DLCO в послеоперационном периоде (1- значение до операции, 2- значение после операции; \* -  $p < 0.001$ )

Динамика ОФВ1 и ФЖЕЛ после операции оказалась недостоверной, ( $p=0.4$ ). Переход значений ФЖЕЛ из области нормы в область ниже нормы произошел всего у 5 больных, а ОФВ1- у 7 пациентов, причем с одинаковой частотой после VATB и торакоскопии ( $p=0.8$ ).

### 10.5. Оценка динамики болевого синдрома

Болевой синдром в ближайшем послеоперационном периоде появлялся у всех пациентов, а интенсивность его по шкале субъективной оценки чаще была равна 5 баллам (у 34.5% больных). Через 3 месяца у трети пациентов боль полностью исчезла, а у 34.4% стала минимальной (1 балл). Динамика болевого синдрома в общей группе была высокодостоверной (с 5.0[4-6] баллов в раннем

послеоперационном периоде до 1.1[0-2.0] баллов через 3 месяца,  $p=0.000001$ ) (рис.56).

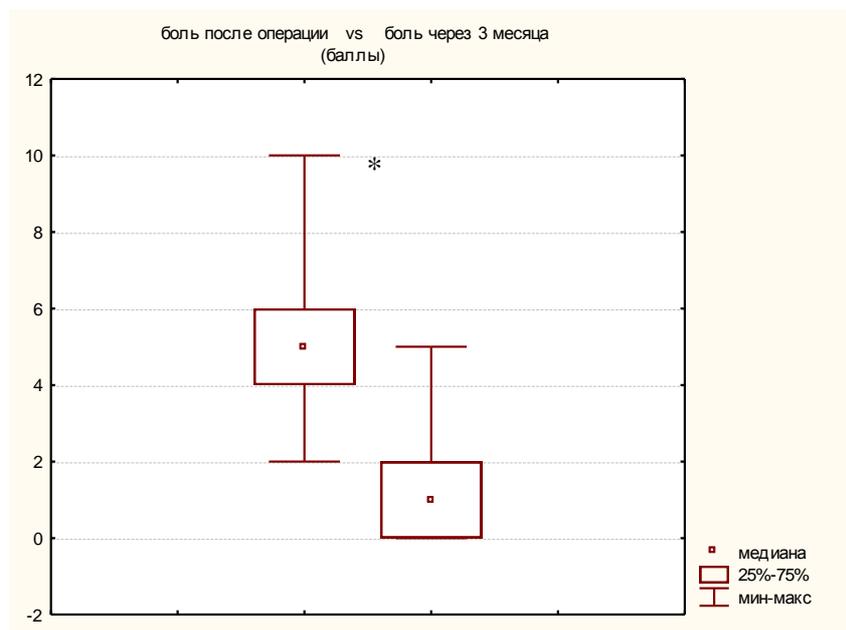


Рисунок 56. Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и через 3 месяца после биопсии в общей группе (\*  $p<0.000001$ )

Интенсивность болевого синдрома после торакотомии оказалась значительно выше, чем после трехпортовой ВАТБ (6 [5-7] баллов и 5 [4-6] баллов, соответственно,  $p=0.01$ ), а использование двухпортового метода ВАТБ в сравнении с трехпортовым достоверно ( $p=0.01$ ) снижало выраженность болевого синдрома у половины пациентов на 1 балл, а у остальных больных – более чем на 1 балл (рис.57).

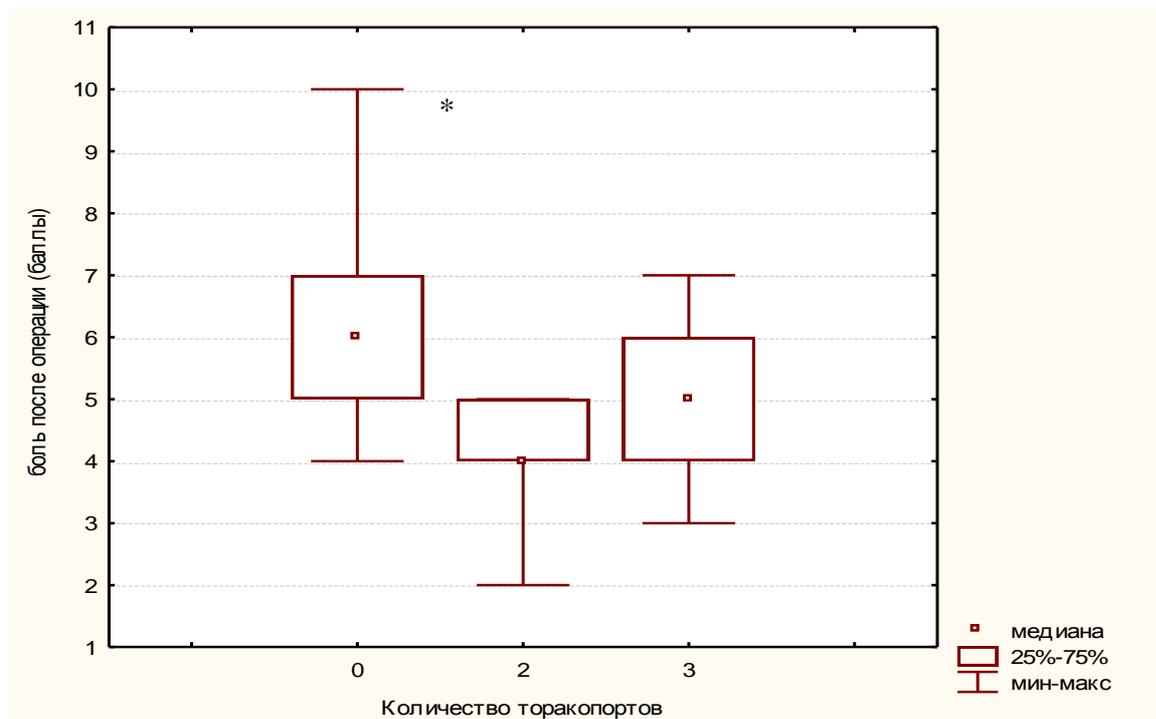


Рисунок 57. Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после различных способов биопсии (0-после торакотомии, 2- после двухпортовой ВАТБ, 3- после трехпортовой ВАТБ; \*-  $p < 0.01$ )

При оценке влияния других факторов на выраженность послеоперационной боли оказалось, что, по сравнению с мужчинами, женщины характеризуют боль как более интенсивную (5[4-6] и 5[4-5] баллов, соответственно,  $p = 0.03$ ), однако различия были небольшими. Возраст больных и диагноз не влияли на балльную оценку болевого синдрома, однако, чем большей по интенсивности была боль в ближайшем послеоперационном периоде, тем более выраженным она оказывалась через 3 месяца после биопсии ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.0000001$ ).

Способ оперативного вмешательства оказывал влияние на динамику болевого синдрома. Полное исчезновение боли через 3 месяца чаще всего наблюдалось при двухпортовой ВАТБ (у 71% пациентов,  $p = 0.0005$ ). Наихудшие

результаты динамики болевого синдрома в течение 3 месяцев после операции отмечались после торакотомии (табл. 55).

Таблица 55.

Динамика болевого синдрома при различных способах биопсии

Вид оперативного вмешательства	Выраженность болевого синдрома через 3 месяца (% от интенсивности ранней послеоперационной боли)
Торакотомия (n=22)	71.4 ± 2.2
ВАТБ 2 порта (n=14)	93.5 ± 2.8*
ВАСТ 3 порта (n=51)	79.5 ± 2.9**

\* p=0.0003, \*\* p=0.01 в сравнении с торакотомией

## 10.6. Обсуждение

Фиброскопическая трансбронхиальная биопсия широко используется с середины 70-х годов прошлого века для морфологической диагностики диффузных интерстициальных заболеваний легких. При саркоидозе ее информативность оказывается наиболее высокой. Это объясняется малыми размерами эпителиоидноклеточных гранул, их локализацией в стенках дыхательных путей, по ходу бронхососудистых пучков, а также в междольковых и межальвеолярных перегородках, т.е. в тех структурах легочного интерстиция, которые захватываются при таком способе биопсии [100, 83, 110, 177] Информативность ТББ при саркоидозе колеблется в значительных пределах, составляя обычно 40-70% (1). В исследованиях многих авторов показано, что с увеличением числа биоптатов вероятность морфологической верификации

саркоидоза возрастает (2). По сообщению R.Roette (1980) при исследовании 10 биоптатов (по 5 из верхней доли и нижней доли легкого) положительный результат отмечался, в среднем, в 97% [184]. Хотя такое большое количество одномоментных биопсий не приводило к осложнениям (ни одного пневмоторакса или значимого кровотечения не наблюдалось), тем не менее, для рутинной практики эти рекомендации оказываются несостоятельными в силу существенной разницы опыта таких вмешательств у врачей. Стремление уменьшить число биопсий без снижения надежности диагностики заставляет исследователей искать пути оптимизации метода. При наличии «легочной диссеминации» выбор области для биопсии может быть обоснован преимущественной локализацией очагов в определенной доле или даже сегменте легкого. В одном из исследований было показано, что уменьшение числа биоптатов с 10 до 5 существенно отражалось на результативности метода, однако если биопсию брали из максимально измененной по данным КТ доли легкого, диагноз был верифицирован почти у 90% пациентов, причем в каждом втором биоптате находили саркоидные гранулемы [108]. В настоящем исследовании выбор области легкого для биопсии обосновывался наличием максимальных изменений легочной паренхимы при отсутствии или минимальной степени выраженности легочного фиброза по данным КТ. В результате не было получено свидетельств явного преимущества прицельной (после проведения КТ) биопсии в сравнении с обычным способом ТББ из средней доли. Согласно полученным данным информативность ТББ существенно повышалась при увеличении числа взятых биоптатов и была максимальной при исследовании 5 биоптатов (единственная ТББ с взятием 6 биоптатов также позволила верифицировать диагноз, однако осложнилась пневмотораксом).

Для исключения альтернативного саркоидозу диагноза при отсутствии морфологического его подтверждения катамнез заболевания был прослежен в течение 2 лет у 24 пациентов с исходными компьютернотомографическими

признаками внутригрудного саркоидоза (двусторонней прикорневой лимфаденопатией, увеличением паратрахеальных лимфоузлов нижней группы справа, парааортальных, бифуркационных лимфоузлов и мелкоочаговой «легочной диссеминацией»), нормальными показателями общего клинического анализа крови, уровня альбумина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, отсутствием субъективных симптомов болезни, профессионального анамнеза и данных, указывающих на другую патологию. У всех пациентов этой группы отсутствовали признаки прогрессирования рентгенологической симптоматики, самочувствие и лабораторные данные оставались нормальными.

Отрицательный результат ТББ и атипичная клинико-рентгенологическая симптоматика саркоидоза у 48 больных потребовали повторного диагностического исследования. Таким больным проводили VATB биопсию или открытую биопсию внутригрудного лимфоузла и\или легочной ткани. При этом представлялось важным оценить влияние различных методов биопсии на клинические и функциональные характеристики болезни.

Сравнение результатов VATB биопсии и обычной торакотомии ранее проводилось многими исследователями. Так, в работе F.Zaraca с соавторами было показано, что при интерстициальных заболеваниях легких торакоскопическая биопсия имела диагностический успех, сопоставимый с результатами открытой биопсии [219]. В работе T.Martin также не было выявлено достоверных различий в диагностической значимости биоптатов легкого, полученных при VATB и открытой биопсии легкого, несмотря на то, что средний объем биоптатов был различным (13.3 и 18.5 куб.см., соответственно) [158]. Предположив, что замена открытой биопсии легкого на торакоскопическую биопсию может привести к снижению количества послеоперационных осложнений и уменьшению времени пребывания в клинике, Ferson с соавт. в конце 80-х годов начали использовать

ВАТБ у больных с диффузными заболеваниями легких. Оказалось, что продолжительность госпитализации снизилась с 12.2 до 4.9 дней, а смертность в группах достоверно не различалась [111]. Почти через четверть века R.Qureshi опубликовал данные о том, что после ВАТБ пациенты выписываются из клиники всего на сутки раньше, нежели после открытой биопсии легкого [181].

В настоящем исследовании были получены данные о наилучшей переносимости двухпортового способа ВАТБ в сравнении с остальными способами биопсии. У этой группы пациентов отмечалась достоверно меньшая динамика одышки и значения  $DI_{CO}$  в послеоперационном периоде. С увеличением количества торакопортов при ВАТБ биопсии с 2 до 3 вероятность появления одышки в раннем послеоперационном периоде возрастала с 16.7% до 50%, что можно объяснить травматизацией легочной ткани во время биопсии легкого при трехпортовой ВАТБ.

После ВАТБ частота выхода значений  $DI_{CO}$  за пределы нормы отмечалось в 7.7%, а после торакотомии - почти в 4 раза достоверно чаще. Таким образом, этот показатель оказывается дополнительным фактором оценки осложнений оперативного вмешательства и чаще возникает после торакотомии. Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным при имеющейся у пациента одышке использовать метод ВАТБ, который оказывается предпочтительнее торакотомии, а исследование  $DI_{CO}$  включать в план дооперационного обследования.

В настоящем исследовании интенсивность послеоперационной боли оказалась значительно выше после торакотомической биопсии в сравнении с трехпортовой ВАТБ (в среднем на 1 балл по 10-балльной шкале), что подтверждает результаты исследования R.Landreneau с соавт., показавших, что пациентам после торакоскопии требовалось меньше наркотических анальгетиков, а необходимость в эпидуральной анестезии возникала реже, чем в группе больных

после торакотомии [144]. Однако в других работах различие в использовании анальгетиков оказывалось незначимым, либо постепенно исчезало с течением времени, но группы сравнения оказывались слишком неоднородными, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [112, 140, 159]. В рандомизированном контролируемом исследовании Ayed A. (2000 г.) было показано, что потребность в анальгетической терапии в первые 24 часа после торакоскопической биопсии оказывается достоверно ниже, чем при открытой биопсии легкого, а продолжительность госпитализации снижается с 5 до 3 дней при одинаковой диагностической ценности этих методов [88].

Продолжительность болевого синдрома и его влияние на качество жизни могут оказаться весьма значимыми даже после малоинвазивного вмешательства. По сообщению В.Passlick, у 36% пациентов после торакоскопической резекции легкого в послеоперационном периоде отмечался выраженный болевой синдром, а у половины больных - парестезии на стороне операции, впоследствии оказавшие существенное влияние на качество жизни [178].

В проведенном нами исследовании было показано, что чем большей по интенсивности была боль в ближайшем послеоперационном периоде, тем более выраженным оказывался болевой синдром через 3 месяца после биопсии. Использование двухпортового метода ВАТБ в сравнении с трехпортовым не только уменьшало выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, но и чаще сопровождалось его исчезновением через 3 месяца, в то время как наихудшие результаты были получены после проведения торакотомии. Меньшая травматизация тканей при двухпортовом способе ВАТБ достоверно снижала выраженность одышки, а также интенсивность болевого синдрома в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Учитывая лучшую переносимость двухпортовой ВАТБ можно полагать, что у больных с выявленной внутригрудной лимфаденопатией и отсутствии

рентгенологических признаков поражения легочной ткани, данный способ биопсии внутригрудного лимфоузла (паратрахеального при правостороннем, либо парааортального при левостороннем доступе) будет наилучшим способом морфологической верификации заболевания. При имеющихся диффузных изменениях легочного интерстиция оптимальным способом оказывается биопсия легкого с использованием трехпортовой ВАТБ.

## Глава 11. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Саркоидоз - мультисистемный гранулематозный воспалительный процесс неизвестной этиологии, протекающий с доминирующим поражением легких и внутригрудных лимфоузлов. Заболевание характеризуется непредсказуемым течением, при этом примерно у половины пациентов отмечается благоприятный прогноз: спонтанное выздоровление происходит в течение первых двух лет болезни, а у 40% больных наблюдается волнообразное хроническое течение заболевания, существенно снижающее качество жизни. В 10-15% саркоидоза легких развивается медленно прогрессирующий легочный фиброз, который становится непосредственной причиной смерти 1-5% больных в европейских странах, США и Канаде. [5, 39, 97, 109, 200, 216]. В связи с этим, создание прогностического алгоритма оценки течения саркоидоза является актуальной задачей, сложность решения которой связана с многообразием клинических вариантов заболевания, отсутствием универсальных маркеров оценки воспалительной активности и надежных методов контроля за его течением.

Рентгенологическая характеристика изменений органов дыхания широко используется для диагностики саркоидоза, оценке его течения и позволяет составить приблизительный прогноз заболевания. L.Siltzbah (1965 г.) показал, что если спонтанная ремиссия саркоидоза не наступала в течение 2 лет, то патологическая рентгенологическая симптоматика сохранялась (в части случаев – прогрессировала) в течение последующего 7-летнего срока наблюдения [198]. В 10-летнем исследовании S.Nagai с соавт. (2008 г.) спонтанное исчезновение затемнений на рентгенограммах грудной клетки отмечалось только в течение первых 5 лет болезни [165]. В исследовании Scadding с соавт. было показано, что у 84% пациентов с I стадией саркоидоза выздоровление наступило в течение первых 5 лет, тогда как при II стадии эта вероятность составляла только 58% и

продолжала снижаться до 43% у больных с III стадией. При наличии выраженного фиброза (IV стадии болезни) выздоровление не происходило [190]. Проведенный метаанализ случаев внутригрудного саркоидоза показал, что выраженный легочный фиброз развивается чаще у больных с III стадией болезни, а в одной из работ при 27-летнем наблюдении за пациентами было установлено, что смертность от дыхательной недостаточности в отдаленном периоде была достоверно выше у больных с III стадией в сравнении с пациентами со II стадией болезни [216].

В сравнении с рентгенографией грудной клетки, КТ высокого разрешения имеет лучшие перспективы в оценке течения саркоидоза. Однако описательная характеристика выявляемых изменений и субъективизм их оценки специалистами негативно влияют на анализ динамики патологического процесса. Рентген-морфологические сопоставления позволили выделить различные компьютернотомографические паттерны, соответствующие определенным морфологическим изменениям в легочной ткани при саркоидозе, использование которых решает задачу объективизации результатов КТ исследования [32, 67, 68, 117, 118, 152, 203, 212]. В этой связи становится актуальной разработка метода количественной оценки полученных при КТ данных и выделение прогностически неблагоприятных изменений в легочной ткани.

В нашем исследовании была использована балльная оценка компьютернотомографических паттернов, которые характеризовали все встречавшиеся изменения легочной паренхимы у больных саркоидозом. К ним относили узелковые затемнения, «матовое стекло», утолщения перибронховаскулярного интерстиция, ретикулярные затемнения, консолидации, нарушение архитектоники [212]. Для решения задач объективизации полученных данных мы изучали степень расхождения мнений трех специалистов по рентген-компьютерной диагностике в оценке

результатов КТ 15 больных саркоидозом легких, рассчитывая коэффициент конкордантности Кендалла. Специалистам предлагалось дать оценку степени выраженности различных КТ паттернов у каждого пациента в трех стандартных «срезах». Большое расхождение во мнении всех трех экспертов отмечалось при оценке наличия паттерна узелковых теней и утолщений перибронховаскулярного интерстиция ( $W=0.04$  и  $0.18$  соответственно), в то время как в отношении консолидаций, «матового стекла» и ретикулярных изменений степень соответствия мнений оказалась достаточно высокой ( $W=0.65, 0.3, 0.28$ , соответственно).

Дальнейший анализ выявил индивидуальные особенности интерпретации КТ-данных каждым экспертом. Так, оказалось, что балльная оценка компьютернотомографических паттернов экспертом №3 в 2/3 случаев была выше, чем оценка экспертом №2 и почти во всех случаях выше, чем экспертом №1. При оценке согласованности мнений пар экспертов были установлены случаи как полного согласия, так и разногласия мнений по наличию паттернов на КТ в зависимости от того, какие эксперты составляли пару. Наименьшее значение каппа-коэффициента ( $0.071$ ) оказалось при оценке наличия узелкового паттерна экспертами №1 и №3, однако величина согласия, была высокой (14 согласий из 15 возможных), что позволяет считать расхождение мнений несущественным. Степень выраженности паттернов также оценивалась с различной степенью согласованности. Было выявлено наличие близких принципов выставления оценок у разных пар экспертов (например, наиболее близкие принципы выявления узелковых и ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция и нарушений легочной архитектоники в паре экспертов №№ 2 и 3, тогда как у экспертов №№ 1 и 2 наиболее близкими оказались принципы балльной оценки консолидаций).

Выявленные различия в оценке изменений легочной паренхимы на КТ разными экспертами обосновывают целесообразность согласования мнений трех

специалистов по рентген-компьютерной томографии о наличии и степени выраженности каждого из имеющихся паттернов. Однако такой способ контроля за течением болезни оказывается довольно обременительным, поэтому следующей задачей нашего исследования была разработка способа автоматического анализа изменений легочной паренхимы на КТ при ее диффузном поражении. Прототипом служил метод оценки на КТ степени выраженности эмфиземы легких, который в последние годы начинает внедряться в клиническую практику [207].

Мы рассчитывали показатель «пневматизации» легочной паренхимы при различных типах ее поражения, используя компьютерную программу, интегрированную в рабочую станцию компьютерного томографа, предварительно снизив пороговый уровень легочного окна до -700 ЕдН. Исследование проводилось на массиве 28 больных саркоидозом и 11 пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией и выполнялось в динамике с интервалом в 1-3 года. Данные автоматического анализа сопоставлялись с результатами обычной оценки КТ легких и данными функционального исследования в динамике. Проведенный анализ показал, что степень «пневматизации» достоверно увеличивалась при уменьшении или исчезновении патологической симптоматики на КТ. Вместе с тем, прогрессирование компьютернотомографических изменений легочной паренхимы не сопровождалось значимым изменением степени «пневматизации». Кроме того, достоверная связь между функциональными параметрами дыхания и показателем «пневматизации» не выявлялась.

Таким образом, надежность визуальной оценки динамики патологической картины на КТ превосходит возможности автоматического анализа изменений легочного рисунка, особенно в случае появления и прогрессирования легочного фиброза. Принимая во внимание различия в интерпретации результатов КТ

грудной клетки при диффузном поражении легочного интерстиция, с целью повышения валидности получаемых данных необходимо проводить исходную и динамическую оценку изменений на КТ одним и тем же специалистом-рентгенологом. Обязательным условием при этом должна быть регистрация результатов КТ на электронный носитель.

Помимо рентгенологического метода, течение болезни характеризуют изменения лабораторных параметров, отражающих активность текущего патологического процесса. Под активностью саркоидоза подразумевают наличие признаков продолжающегося образования эпителиоидно-клеточных гранул либо развитие фиброза и связанную с этим функцию иммунокомпенентных клеток, участвующих в патогенезе заболевания [64, 191,192]. За последние годы интенсивное изучение патогенеза саркоидоза и уточнение механизмов межклеточного взаимодействия при этой патологии позволило выявить десятки новых маркеров его активности. Тем не менее, в широкой клинической практике продолжают использовать простые и относительно недорогие тесты, в частности – анализ уровня лимфоцитов жидкости БАЛ, который к тому же имеет диагностическую ценность [104, 105].

Вместе с тем, надежность получаемых при исследовании уровня лимфоцитов жБАЛ результатов для оценки активности текущего воспаления может оказаться недостаточно высокой. Анализ цитограммы жБАЛ у здоровых людей показал, что ее параметры могут колебаться в широких пределах, зависят от возраста и статуса курения (при этом у некурящих людей величина разброса уровня лимфоцитов жБАЛ оказывается существенно выше, чем у курящих). В исследовании M.Heron с соавт. (2012 г.) было показано, что средний уровень лимфоцитов жБАЛ у некурящих здоровых лиц составлял 11.7%, а его 10-я и 90-я перцентили 3.0 и 32.4% соответственно. Различие количества лимфоцитов в двух последовательных порциях лаважной альвеолярной жидкости также оказалось

существенным (5.2 [1.1; 21.6] и 11.7 [3.0; 32.4]% соответственно,  $p < 0.0001$ ) [122]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии четких норм параметров цитограммы жБАЛ, что затрудняет оценку результатов исследования. В этой связи нам представлялось важным оценить надежность использования цитограммы жБАЛ в качестве маркера активности саркоидоза легких.

Полагая, что при саркоидозе изменения в цитограмме жБАЛ будут связаны с локализацией воспалительного процесса в легочной паренхиме, мы проводили исследование жБАЛ, взятой одномоментно из разных сегментов легкого у больных саркоидозом с выявленными диффузными изменениями легочного рисунка на КТ. При этом сопоставляли значение лимфоцитоза жБАЛ с результатами исследования функциональных параметров дыхания, данными КТ, а также с уровнем плазменной концентрации неоптерина, который является одним из чувствительных маркеров саркоидного воспаления.

В результате была выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость уровня лимфоцитов жБАЛ с неоптеринем плазмы крови ( $r=0.26$ ,  $p=0.027$ ), а также с выраженностью КТ паттерна «матового стекла» ( $r=0.21$ ,  $p=0.022$ ) и отрицательная корреляционная зависимость с ФЖЕЛ%Д ( $r=-0.24$ ,  $p=0.04$ ). Эти данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о том, что признаки «матового стекла» являются проявлением саркоидного альвеолита.

Помимо этого, в нашем исследовании было обнаружено значительное колебание уровня лимфоцитов в порциях жБАЛ, взятых из различных сегментов легкого: у 48% пациентов разница составляла 5-18%. В части случаев изменения цитограммы жБАЛ не соответствовали локализации и степени выраженности патологии легочной паренхимы на КТ.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной надежности такого способа оценки активности воспаления и контроля его динамики при

саркоидозе: уровень лимфоцитов в жБАЛ может изменяться в связи с неоднородностью воспалительных изменений в легочной ткани, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Тем не менее, при разработке формулы прогноза течения заболевания мы учитывали этот параметр наряду с другими маркерами активности, полагая, что такая комбинация увеличит предсказательную силу алгоритма.

Уровень неоптерина крови оказался связанным с рентгенологической стадией болезни: в сравнении с больными I стадии появление признаков поражения легких (II стадия) сопровождалось достоверным повышением показателя (9.0 [7.0-14.4] и 16.0 [11.5-22.3] ммоль/л, соответственно,  $p=0.01$ ), что можно объяснить увеличением количества эпителиоидноклеточных гранул в легочной ткани. Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии при сохраняющейся патологии легочного рисунка (III стадия болезни) сопровождалось недостоверным снижением уровня неоптерина в крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень неоптерина повышается при активном течении воспалительного процесса. Однако в части случаев этого не происходит. Так у 6 из 15 пациентов (40%) с 3 стадией саркоидоза, имеющих клинические симптомы активности воспаления (субфебрилитет, снижение веса, артралгии) или рентгенологические признаки его прогрессирования значения неоптерина не превышали норму.

Глюкокортикостероиды являются основным средством патогенетической терапии при саркоидозе [4, 5, 8, 9]. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, поэтому показаны при признаках активности воспалительного процесса. Однако ГКС не могут препятствовать прогрессированию фиброзных изменений, которые во многом определяют прогноз болезни. Более того, в ряде исследований было показано, что короткие курсы стероидной терапии сопровождаются достоверным прогрессированием

саркоидоза [15, 19]. Обострения болезни часто возникает на фоне снижения дозы или вскоре после отмены препарата. Учитывая склонность заболевания к спонтанной ремиссии, и известные неблагоприятные эффекты стероидной терапии, многие исследователи не рекомендуют назначать терапию ГКС в случае отсутствия прогностически неблагоприятных симптомов и хорошем самочувствии пациентов [62]. В одном из исследований было показано, что у 39% больных через 6 месяцев с момента диагностики саркоидоза наступила спонтанная ремиссия заболевания и лишь у 22% пациентов сохранялась необходимость назначения стероидов [126]. Однако выжидание оказывается целесообразным при высокой вероятности спонтанной ремиссии хорошо переносимого заболевания, тогда как в других случаях такая тактика не только продлевает существование болезни, но может способствовать ее прогрессированию.

Альтернативой или дополнением к стероидной терапии может быть использование антималярийных препаратов (хлорохина и гидроксихлорохина), поскольку они обладают иммуносупрессивной активностью, нарушая процессы образования и транспорта молекул главных комплексов гистосовместимости в антигенпрезентирующих клетках. Показанием к их применению считается саркоидоз, протекающий с поражением кожи, нервной системы или осложненный гиперкальциемией. Вместе с тем назначение этих препаратов практикуется в случаях хронического течения внутригрудного саркоидоза, в том числе с целью снижения поддерживающей дозы системных стероидов [91,93,132,124].

Невозможность унифицированного подхода к лечению саркоидоза свидетельствует о целесообразности использования прогностических алгоритмов, позволяющих обосновать выбор и изменение врачебной тактики при этом заболевании. В основе создания алгоритмов прогноза лежит выявление факторов, наиболее значимых для течения и исхода болезни.

Мы проводили оценку прогностической значимости 47 различных клинических, рентгенологических (компьютернотомографических), лабораторных и функциональных параметров у 113 больных с I, II и III стадиями морфологически верифицированного саркоидоза, длительность течения которого с момента выявления не превышала 4 лет.

Оценивался возраст пациентов в начале болезни, характеристики ее дебюта, наличие и продолжительность клинических симптомов воспалительной активности, кашля, одышки, физикальные симптомы, профмаршрут, статус курения, морфологические изменения, в т.ч. толщина межальвеолярных перегородок, параметры цитограммы жБАЛ, значение неоптерина плазмы крови, уровень лимфоцитов периферической крови, функциональные параметры дыхания, включающие результаты бодиплетизмографии и измерения диффузионной способности легких. В качестве оценочных параметров использовали результаты рентгенографии грудной клетки и выраженные в баллах от 0 до 16 характеристики степени выраженности и распространенности компьютернотомографических паттернов, характеризующих изменения легочной паренхимы.

После начального обследования пациенты были определены в одну из 3 групп в соответствии с выбранной тактикой их ведения. 36 пациентам (31.9%) был назначен преднизолон в суточной дозе 0.3-0.4 мг/кг в течение 2-4 месяцев с последующим снижением до поддерживающей дозы 10-12.5 мг/сутки (1 группа). 21 больному (18.6%) назначался плаквенил в суточной дозе 400 мг (2 группа). Группу наблюдения (3 группа) составили 56 больных (49.5%), лечение которым не проводилось. Определение пациентов в группы не было рандомизированным и определялась произвольно лечащим врачом. Оценка эффективности лечения проводилась через 1 год от начала исследования. Отдаленный результат

анализировался спустя 3 года, в течение которых пациентам не проводилась никакая-либо иммуносупрессивная терапия.

В результате оказалось, что на фоне лечения преднизолоном (1 группа) признаки заболевания исчезли у 12 из 36 больных (33.3%) в течение года. Терапия плаквенилом (2 группа) привела к выздоровлению 3 из 21 пациентов (14.3%). В группе наблюдения (3 группа) через год выздоровели 31 из 56 больных (55.4%). Различия между 1 и 2 группами по этому признаку были достоверными ( $p=0.026$ ). За 3 последующих года количество выздоровевших пополнилось за счет 3 пациентов 1-ой группы, 5 пациентов - 2-ой и 6 человек - 3-ей группы.

Исходные проявления заболевания в группе наблюдения оказались более благоприятными: меньшее количество больных с изменениями легочной паренхимы на КТ и прогрессированием рентгенологических изменений в анамнезе, меньший уровень неоптерина крови, в то время как пациенты, получающие преднизолон и гидроксихлорохин, оказались сопоставимы по всем основным параметрам. Различия в исходных признаках учитывались при оценке последующих результатов.

Наиболее динамичной рентгенологической характеристикой оказались узелковые затемнения, а остальные паттерны (“матовое стекло”, утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция, периферические консолидации) изменялись в меньшей степени. Самыми стойкими оказались изменения в виде нарушения легочной архитектоники и ретикулярные затемнения. Нарушение легочной архитектоники относится к признаку легочного фиброза, в то время как ретикулярные затемнения отражают наличие утолщений междольковых перегородок легочной ткани любого, в том числе воспалительного, генеза, поэтому могут быть обратимыми на фоне противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии. Дальнейшие расчеты показали, что исход заболевания в разной степени зависел от выраженности изменений легочной

паренхимы на КТ (увеличение интенсивности каждого паттерна в разной степени приводило к снижению частоты выздоровления). Таким образом, детализация паренхиматозных изменений повышает надежность прогноза саркоидоза. Полученные данные позволяют обосновать целесообразность включения КТ паттернов в алгоритм прогноза этого заболевания.

При отсутствии поражения легочной паренхимы на КТ у больных с внутригрудной лимфаденопатией отмечалась высокая вероятность спонтанного выздоровления в течение года (92.3%), тогда как лечение преднизолоном таких пациентов приводило к выздоровлению лишь в 83% случаев. Таким образом, назначение иммуносупрессивной терапии у больных с увеличением ВГЛУ при отсутствии поражения легочной ткани и признаков активности саркоидоза оказывалось нецелесообразным.

На фоне терапии преднизолоном прирост функциональных показателей (ОФВ1, ФЖЕЛ, Dlco) был достоверно выше. Вместе с тем оказалось, что динамика показателей через год от начала исследования определяется главным образом степенью их исходного снижения, а не лабораторными параметрами активности и не рентгенологической стадией болезни, что согласуется с данными других исследователей [32, 200, 211]. Наиболее чувствительным функциональным параметром в оценке течения болезни оказалось значение Dlco.

Оценка отдаленного исхода болезни показала, что у пациентов, исходно получавших преднизолон, прогрессирование болезни отмечалось достоверно чаще, чем после терапии плаквенилом или в группе наблюдения ( $p=0.033$ ), что нивелировало различия по частоте выздоровления между 1 и 2 группами к концу исследования. Вместе с тем, необходимо учитывать, что терапия ГКС проводилась больным с наиболее тяжелым течением саркоидоза на момент включения их в исследование. У пациентов с внутригрудной лимфаденопатией, отсутствием признаков поражения легочной ткани на КТ и бессимптомном

течении болезни использование глюкокортикостероидов не оказало значимого влияния на течение заболевания (отсутствовало различие с группой наблюдения по частоте сохранения симптомов болезни). Назначение гидроксихлорохина оказывало недостоверное влияние на течение саркоидоза легких.

Анализ влияния отдельных факторов и их сочетаний на прогноз заболевания позволил провести оценку их прогностической силы и создать т.н. “решающее правило” для вычисления коэффициента выздоровления либо персистирования болезни. Разработанный способ прогноза саркоидоза позволяет проводить расчеты на основании исходных и полученных через год характеристик болезни (течение болезни прогнозируется с высокой точностью: 94.5%). С меньшей точностью (87.8%) прогноз может быть рассчитан и при использовании только исходных данных (без учета характеристик через 1 год). Для этого необходимо учитывать дополнительный параметр алгоритма: планируемое лечение системными ГКС.

Среди больных с I рентгенологической стадией саркоидоза при отсутствии узелковых затемнений в легочной ткани на КТ прогноз заболевания оказался наиболее благоприятным. Теоретически рассуждая, более 85% больных с этими признаками будут выздоравливать вне зависимости от проводимой терапии. Пациентов с синдромом Лефгрена характеризовала также высокая (88.9%) вероятность выздоровления в течение года. В указанных случаях применение прогностического алгоритма не требуется. Для остальных пациентов следует применять решающее правило. Однако предсказать исход заболевания с абсолютной точностью не представляется возможным; в медицинской статистике приемлемая точность составляет более 75%.

Проведенное исследование позволило выявить существенное различие в чувствительности больных саркоидозом к ГКС. Несмотря на длительную глюкокортикостероидную терапию у части пациентов сохранялись клинические,

рентгенологические и функциональные признаки болезни, которые в дальнейшем прогрессировали. Таким образом, среди больных саркоидозом без признаков выраженного легочного фиброза оказались пациенты, резистентные к терапии преднизолоном. Проблема стероидрезистентности оказывается одной из важных в лечении саркоидоза и в настоящее время продолжает активно изучаться [8, 9, 12, 15, 19, 165]. В качестве одной из причин ее развития рассматривают низкую чувствительность клеток-участниц воспалительного процесса к стероидам, что позволяет клеткам сохранять высокую провоспалительную активность, несмотря на использование ГКС.

В настоящее время важную роль в инициации, формировании и поддержании хронического воспалительного процесса при саркоидозе, отводят клеткам системы мононуклеарных фагоцитов. Эти клетки являются носителями специфических глюкокортикостероидных рецепторов и таким образом участвуют в реализации действия ГКС, что позволяет выбрать их в качестве объекта исследования причин гормонорезистентности при саркоидозе.

Мы изучали морфофункциональные характеристики циркулирующих моноцитов больных саркоидозом методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии, позволяющим проводить исследование живых нефиксированных клеток и оценить их реакцию на воздействие преднизолонa *in vitro*. Мы полагали, что активность саркоидного воспаления может быть связана с изменениями морфо-функциональных характеристик циркулирующих моноцитов, а резистентность к ГКС больных саркоидозом определяется низкой чувствительностью этих клеток к стероидам. В связи с этим мы сравнивали характеристики моноцитов больных саркоидозом и здоровых доноров и сопоставляли реакцию клеток на преднизолон *in vitro* с результатами терапии пациентов системными глюкокортикостероидами.

В результате исследования было показано, что моноциты больных саркоидозом имеют достоверно меньший фазовый диаметр, периметр и площадь чем клетки здоровых доноров. Воспалительная активность при саркоидозе ассоциировалась с повышением уровня неоптерина плазмы крови ( $18.1 \pm 7.4$  и  $6.9 \pm 3.6$  ммоль/л, соответственно,  $p < 0.00001$ ), со снижением значений фазовых параметров циркулирующих моноцитов, а также с появлением в крови достоверно большего количества моноцитов с малой (менее 2 мкм) фазовой высотой. Уровень неоптерина плазмы крови находился в обратной корреляционной зависимости как со значениями фазовой высоты и фазового объёма моноцитов ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ), так и с относительным количеством моноцитов, имеющих фазовую высоту 2 мкм и более ( $r = -0.54$ ;  $p \leq 0.008$ ), что подтверждает концепцию о взаимосвязи морфо-функциональных характеристик циркулирующих моноцитов и активностью воспаления при саркоидозе.

Дальнейший анализ показал, что благоприятный результат терапии системными глюкокортикостероидами наблюдался у пациентов, моноциты которых имели больший фазовый диаметр, фазовый периметр и фазовую площадь. Инкубация этих клеток с преднизолоном в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л *in vitro* приводила к увеличению показателя фазовой высоты на 14.5% и более (значение параметра до и после инкубации  $1.97 \pm 0.09$  и  $2.1 \pm 0.13$  мкм, соответственно,  $p < 0.03$ ). У резистентных к лечению пациентов значимой динамики морфофункциональных параметров моноцитов после инкубации с преднизолоном не было. Таким образом, резистентность больных саркоидозом к ГКС оказалась связана с низкой чувствительностью циркулирующих моноцитов к преднизолону *in vitro*, что может быть использовано для предварительной оценки эффективности стероидной терапии при этом заболевании.

Сложный характер иммунопатологического процесса при саркоидозе затрудняет выделение универсального маркера его активности [89]. Мы полагали,

что перспективным в оценке активности болезни может оказаться изучение спектра цитокинов, которые вырабатываются участвующими в воспалительном процессе клетками. Для решения этой задачи были обследованы больные с морфологически верифицированным саркоидозом легких. Среди них оказались пациенты, имеющие клинические симптомы воспалительной активности болезни, а также бессимптомные больные. Содержание различных цитокинов в периферической крови определяли методом мультиплексного анализа и ИФА. Полученные результаты сопоставляли с данными здоровых доноров.

В сравнении с группой пациентов без признаков активности заболевания, у больных с признаками активного течения саркоидоза выявлялось повышение в крови уровней ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , которые относятся к провоспалительным цитокинам, синтезируемым преимущественно клетками Th1. Хотя уровни ИЛ-4, синтезируемого главным образом Th2 клетками, в указанных группах не различались, соотношение ИЛ4/ИЛ-2 оказалось достоверно выше при отсутствии воспалительной активности. Больные с легочным фиброзом характеризовались значительным повышением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 по сравнению с остальными пациентами ( $326.4 \pm 122.6\%$  и  $88.2 \pm 28.6\%$ , соответственно,  $p=0.002$ ). В сравнении со здоровыми донорами, у больных с легочным фиброзом количество ИНФ- $\gamma$  и факторов хемотаксиса (ИЛ-8, МБВ и МХБ) в крови было достоверно снижено, а уровень ИЛ-4 значительно превышал норму.

В настоящее время ИНФ- $\gamma$  считается одним из ключевых триггеров воспаления при саркоидозе и экспрессируется главным образом Th1 клетками [115, 137]. Участвуя в реакции гиперчувствительности замедленного типа, ИНФ- $\gamma$  способствует повышению фагоцитарной активности легочных макрофагов, синтезу молекул ко-стимуляции и хемокинов СХС-семейства и препятствует процессам клеточного апоптоза. При этом он оказывает антифибротическое действие, ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток и синтез

фибробластами коллагена в легочной ткани. В проведенном исследовании уровень ИНФ- $\gamma$  в крови больных с легочным фиброзом оказался существенно ниже, чем в группе здоровых доноров. Данные изменения не были ожидаемыми и возможно объясняются значительным снижением активности Th1 клеток в условиях редукции саркоидного воспаления при прогрессировании легочного фиброза. МБВ и МХБ являются важными хемокинами, участвующими в привлечении и иммобилизации иммунокомпетентных клеток в зонах воспаления [161]. У пациентов с легочным фиброзом снижение концентрации этих провоспалительных цитокинов в крови сопровождалось одновременным повышением уровня ИЛ-4, относящегося к кофакторам пролиферации фибробластов, который синтезируется в основном Т-хелперами 2 типа.

Полученные результаты согласуются с концепцией нарушения Th1/Th2 цитокинового баланса при развитии фиброза в легочной ткани, согласно которой появление легочного фиброза связано с возрастанием функциональной активности Th2 клеток и снижением активности Th1 клеток, что приводит к соответствующему смещению цитокинового равновесия [161, 191, 192].

Выявленное в данном исследовании повышение индекса ИЛ-4/ИЛ-2 при выраженном легочном фиброзе соответствует преобладанию функциональной активности Т-хелперов 2 типа над Т-хелперами 1 типа, что указывает на целесообразность исследования соотношения Th1 и Th2 спектра цитокинов у больных саркоидозом легких для ранней диагностики легочного фиброза при саркоидозе и определения показаний к назначению патогенетической противовоспалительной и противофиброзной терапии. Увеличение соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 в периферической крови при саркоидозе может свидетельствовать о начавшемся процессе фиброзообразования в легочной ткани.

У пациентов с легочным фиброзом было обнаружено нормальное содержание в крови ИЛ-12 (макрофагального цитокина, инициирующего

активность Th1 клеток на этапе формирования саркоидных гранул) и существенное снижение уровня ИЛ-8. Синтезируемый преимущественно легочными фибробластами, ИЛ-8 относится к хемокинам СХС-семейства и играет роль в привлечении Т-лимфоцитов и нейтрофилов в легочную ткань. Уменьшение концентрации этого хемокина в крови при легочном фиброзе можно расценивать как признак редукции воспалительной активности заболевания [80, 191]. Возрастание уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови при одновременном снижении концентрации ИЛ-1ra (специфического антагониста рецепторов к ИЛ-1) свидетельствует о сохранении провоспалительного потенциала циркулирующих моноцитов и альвеолярных макрофагов у больных с легочным фиброзом и может служить основанием для проведения глюкокортикостероидной терапии у этой категории пациентов [146, 191].

В качестве еще одной причины гормонорезистентности при саркоидозе рассматривается изменение течения патологического процесса с девиацией его в сторону фиброобразования. Данные нашего исследования подтвердили это положение, показав, что развитие легочного фиброза может быть связано с изменением спектра синтезируемых иммунокомпетентными клетками цитокинов. Далее предстояло выяснить, какие ранние признаки легочного фиброза могут быть обнаружены при саркоидозе. Развитие легочного фиброза определяется количеством и функциональной активностью мезенхимальных клеток, синтезирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса (главным образом коллагена). Среди этих клеток выделяют т.н. миофибробласты, экспрессирующие молекулы  $\alpha$ -гладкомышечного актина. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что появление большого количества SMA-позитивных миофибробластов в легочной ткани ухудшает прогноз заболевания [146]. Поскольку диагностика саркоидоза требует морфологической верификации, врач в большинстве случаев располагает биоптатом легочной ткани, который можно подвергнуть иммуногистохимическому исследованию. Для выявления ранних

маркеров легочного фиброза мы использовали биоптаты, полученные во время проведения торакотомической или видеоторакокопической биопсии у 16 больных саркоидозом и 10 пациентов с НСИП.

Биоптаты подвергали иммуногистохимическому исследованию на гладкомышечный актин, полагая, что появление в легочной ткани фокусов миофибробластов, экспрессирующих SMA, свидетельствует о начинающемся легочном фиброзе и является прогностически неблагоприятным фактором при этих заболеваниях. Количество миофибробластов в легочной ткани оценивали в каждом из 10 репрезентативных полей зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$  после окраски биоптатов на  $\alpha$ -гладкомышечный актин (SMA), рассчитывая медиану числа SMA-позитивных клеток. Результат выражали в баллах, согласно следующему правилу: 0 баллов- отсутствие экспрессии SMA, 1 балл- наличие от 1 до 15 SMA-позитивных клеток в межальвеолярном интерстиции, 2 балла - наличие от 16 до 50 SMA-позитивных клеток или образование их одиночных скоплений в межальвеолярном интерстиции, 3 балла – наличие более 50 SMA-позитивных клеток или их множественные скопления в легочной ткани либо пролиферация гладкомышечных волокон. Параллельно этому в окрашенных по Ван-Гизону биоптатах легочной ткани проводили оценку легочного фиброза по шкале Ashcroft в баллах от 1 до 8.

В результате исследования оказалось, что у больных саркоидозом, резистентных к ГКС, количество миофибробластов в легочной ткани было существенно выше, чем в случаях высокой чувствительности к глюкокортикостероидам (величина экспрессии SMA составляла  $2.4 \pm 0.79$  и  $1.1 \pm 0.32$  баллов, соответственно,  $p < 0.001$ ), а SMA-содержащие клетки располагались как по периферии саркоидных гранул, так и в межальвеолярных перегородках. Хотя при высокой чувствительности к ГКС экспрессия SMA регистрировалась в большей степени вокруг саркоидных гранул, а

межальвеолярные перегородки оставались относительно интактными, значимых различий по уровню Dlco в группах резистентных и чувствительных к стероидам больных саркоидозом не было. Таким образом, гормонорезистентность при саркоидозе была связана с повышением количества миофибробластов в легочной ткани и их распределением в межальвеолярных перегородках.

Оценка легочного фиброза по шкале Ashcroft оказалась недостаточно надежной при саркоидозе легких (прежде всего в связи с морфологическими особенностями эпителиоидно-клеточного воспаления, которое протекает с незначительным утолщением межальвеолярных перегородок) и не выявила достоверного преобладания легочного фиброза у гормонорезистентных пациентов. Сравнение резистентных и чувствительных больных не выявило достоверного различия и в уровне Dlco. Следовательно, исследование экспрессии SMA в биоптате легкого оказалось более чувствительным способом прогностической оценки заболевания, чем измерение Dlco.

Повышение давления в системе легочной артерии при различных ДИЗЛ часто сопутствует легочному фиброзу и независимо от его выраженности ухудшает прогноз заболевания [92,173]. При саркоидозе признаки ЛГ могут появиться на любой стадии болезни, при этом величина ЛГ не коррелирует со значениями спирометрических показателей и уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови. В среднем ЛГ выявляется у 1-6% пациентов с саркоидозом, значительно чаще - у больных с выраженными изменениями в легочной паренхиме и у пациентов с одышкой. В работе A.Shorr с соавторами (2005 год) среди 363 больных, ожидающих трансплантацию легких, ЛГ была обнаружена в 73.8% случаев [197].

Генез ЛГ при саркоидозе носит многофакторный характер. Она может быть следствием редукции капиллярной сети легочной ткани вследствие легочного фиброза, гранулематозного поражения стенки легочных сосудов, повышения

сосудистой реактивности, компрессии легочных сосудов окружающими структурами, нарушения функции левых отделов сердца, портальной гипертензии, а также различных коморбидных состояний, ассоциирующихся с ЛГ. Для пациентов с НСИП одной из главных причин ЛГ оказывается уменьшение количества легочных капилляров в зонах фиброза и возникающая вследствие дыхательной недостаточности гипоксическая вазоконстрикция [173].

Одним из морфологических проявлений гипертензии малого круга является гипертрофия мышечного слоя легочных артерий, что сопровождается увеличением толщины их стенок. Мы полагали, что ремоделирование легочных сосудов может быть ранним признаком неблагоприятного течения заболевания. Для проверки этой гипотезы мы проводили морфометрию стенок легочных артерий малого калибра (100-400 нм), используя биоптаты легочной ткани 16 больных саркоидозом и 10 пациентов с НСИП, у которых по данным ЭХОКГ и КТ не было выявлено признаков ЛГ. Биоптаты окрашивали по Ван-Гизону для лучшей визуализации наружной и внутренней эластических мембран. С целью нивелирования влияния диаметра сосуда на исследуемый параметр вычисляли значение  $P$ , представляющее величину, которую занимает площадь стенки сосуда от общей площади его поперечного среза.

В результате исследования были получены данные о том, что толщина стенок легочных артерий малого калибра у больных саркоидозом была достоверно меньше, чем у больных НСИП. У подавляющего большинства (80%) больных НСИП в биоптатах легочной ткани количество сосудов с утолщенной стенкой (значением  $P \geq 0.7$ ) превышало 50%, в то время как при саркоидозе максимальное количество сосудов с таким значением  $P$  составляло 36.8%. Признаков ремоделирования сосудистого русла у больных саркоидозом не выявлялось даже при наличии легочного фиброза, а у больных НСИП они в большинстве случаев сочетались с резистентностью к стероидной терапии.

Развитие гипертрофии мышечного слоя легочных артерий связано с различными причинами, одной из которых оказывается хроническая дыхательная недостаточность вследствие легочного фиброза [173]. Однако, у привлеченных к исследованию пациентов с НСИП и признаками гипертрофии стенок легочных артерий, различия в степени легочного фиброза установлено не было, симптомы дыхательной недостаточности отсутствовали или были выражены незначительно. Таким образом, в отличие от саркоидоза, при НСИП развитие структурного ремоделирования сосудистого русла в виде увеличения толщины стенок легочных артерий происходит уже на раннем этапе формирования легочного фиброза.

Результаты наших исследований позволили установить, что увеличение количества миофибробластов в легочной интерстиции и их появление в межальвеолярных перегородках позволяет прогнозировать прогрессирующее течение саркоидоза и резистентность к глюкокортикостероидной терапии еще в отсутствии рентгенологических признаков легочного фиброза и снижения диффузионной способности легких.

В настоящее время сохраняет свою актуальность проблема диагностики саркоидоза органов дыхания, которая обусловлена неспецифичностью клинических и рентгенологических (в том числе- компьютерноморфологических) проявлений болезни [31, 65, 148]. В нашем наблюдении 48 случаев морфологически верифицированного саркоидоза, проявлявшегося неспецифическими симптомами воспаления и атипичными изменениями легочной паренхимы на КТ в сочетании с внутригрудной лимфаденопатией, направительный диагноз был ошибочным в 42 случаях (87.5%). У 2 пациентов, подвергавшихся воздействию промышленной пыли, был заподозрен силикоз, в 9 случаях - туберкулез, у 21 больного - лимфопролиферативное заболевание, у 2 пациентов – гиперчувствительный пневмонит и у 8 – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Наличие множественных мелкоочаговых затемнений с перилимфатическим типом распределения на КТ в сочетании с двусторонним увеличением бронхопульмональных лимфоузлов относят к типичным проявлениям внутригрудного саркоидоза. Вместе с тем, атипичные формы саркоидоза легких могут напоминать другие заболевания [10,13,52]. Так, встречающееся при саркоидозе сочетание множественных мелких очаговых теней с ретикулярными затемнениями, зонами «матового стекла» и консолидациями характерно для идиопатических интерстициальных пневмоний, может наблюдаться при лимфопролиферативных и некоторых инфекционных заболеваниях. Фокусы затемнений округлой формы в легочной паренхиме в сочетании с плевральным выпотом требуют дифференциальной диагностики с опухолевым процессом. Поражение стенки легочного сосуда саркоидными гранулемами в ряде случаев осложняется некрозом легочной ткани с образованием полости, что требует дифференциации с туберкулезом, микозами, гранулематозом Вегенера. Вероятность рентгенологической диагностической ошибки при атипичных формах саркоидоза может достигать 50% [34, 36, 60, 97, 198].

Сочетание внутригрудной лимфаденопатии и мелкоочаговой диссеминацией наиболее часто требует проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, грибковой инфекцией и лимфомами. Даже при типичных рентгенологических признаках саркоидоза наличие анемии, плеврального выпота, анамнеза опухолевого заболевания требует исключения злокачественного онкологического процесса. В обзоре R.Winterbauer с соавт. (1973 г.) характерная для саркоидоза симметричная прикорневая лимфаденопатия обнаруживалась у 3,8% больных с лимфомами, у 0,8% - с бронхогенными карциномами и в 0,2% - с внегрудными карциномами [215].

В большинстве случаев диагноз саркоидоза должен быть морфологически верифицирован. Вместе с тем, в ряде клинических ситуаций биопсия не является

обязательной. Острое начало заболевания с типичного синдрома Лефгрена, который проявляется повышением температуры, узловой эритемой, артралгиями и артритами крупных суставов (наиболее часто – коленных и голеностопных), а также двусторонней симметричной прикорневой лимфаденопатией, высокоспецифично для саркоидоза [62, 149, 199]. Острый дебют саркоидоза или его обострение при многолетнем течении заболевания могут проявляться различными вариантами редуцированного синдрома Лефгрена (без артритов, без повышения температуры и т.д.). В отличие от гранулемообразования, обусловленного иммунопатологическими реакциями клеточного типа, развитие экссудативной реакции в виде узловой эритемы и артритов опосредуется иммунокомплексными механизмами. Узловая эритема может быть симптомом многих заболеваний, таких как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, стрептококковая инфекция, первичный туберкулез, лепра, сифилис, ходжкинская и неходжкинские лимфомы, лекарственная болезнь, и во многих случаях является идиопатической, что следует учитывать в отсутствие морфологического подтверждения саркоидоза [5, 199, 208].

При выявлении у пациентов молодого возраста типичных для саркоидоза изменений на КТ при отсутствии клинической симптоматики и профессиональных вредностей морфологическая верификация диагноза может быть отложена только при условии тщательного клинического, рентгенологического и лабораторного контроля. Прогрессирование выявленных изменений, продолжающееся увеличение внутригрудных лимфоузлов, вовлечение новых групп лимфоузлов, появление в легочной паренхиме атипичных изменений, а также появление клинических симптомов (одышки, слабости, проливного пота, геморрагий) или лабораторных сдвигов (в частности, анемии) необходимо морфологическое исследование [10, 39, 60, 67].

В большинстве случаев объектами биопсии оказываются легочная ткань или ВГЛУ. Реже проводят биопсию периферического лимфоузла (при саркоидозе чаще обнаруживается увеличение надключичных лимфоузлов), кожи (исключая узловатую эритему) или печени [54, 61, 110].

Среди всех методов инвазивной диагностики саркоидоза наибольшее распространение получила фибробронхоскопическая трансбронхиальная биопсия, которая позволяет получить биоптат легочной ткани достаточный для диагностики гранулематозного процесса. Информативность метода зависит от количества биоптатов, однако увеличение их числа повышает риск осложнений. В связи с этим актуальной задачей является определение минимального количества биоптатов легочной ткани, необходимого для диагностики внутригрудного саркоидоза [75, 83].

Для решения поставленной задачи мы изучали результаты трансбронхиальной биопсии легочной ткани 187 больных с I, II и III рентгенологическими стадиями саркоидоза. В 135 случаях область биопсии определялась по результатам КТ грудной клетки: предпочтение отдавалось сегментам с наибольшим количеством мелкоочаговых затемнений при отсутствии в них признаков легочного фиброза, к которым относили множественные ретикулярные затемнения и зоны «матового стекла» грубой текстуры. У 52 больных, которым КТ не проводилась, биопсию производили стандартным способом из средней доли правого легкого. Информативность исследования (диагноз считался верифицированным при обнаружении хотя бы одной эпителиоидно-клеточной гранулемы в биоптате) сопоставлялась с числом взятых биоптатов легочной ткани. Морфологическое исследование позволило выявить наличие типичных саркоидных гранул всего в 69 случаях, что составило 35% от общего числа пациентов и оказалось необычно низким для этого метода. Так, согласно данным A.F.Shorr (2001 г.), результативность трансбронхиальных

биопсий составляет 40-90% в зависимости от стадии болезни [196]. Анализ наших данных показал, что результативность ТББ была связана не с рентгенологической стадией саркоидоза, а с количеством полученных биоптатов, при этом вероятность морфологической диагностики значительно снижалась при взятии менее 5 биоптатов. При отсутствии изменений легочного рисунка на рентгенограмме (1-я стадия` болезни) микроскопическое исследование оказалось информативным у 14 из 43 больных (32.6%), причем в подавляющем большинстве случаев (в 64.3%) – количество биоптатов было более четырех. Полученные данные также указывают на недостаточно высокую чувствительность рентгенологических методов в оценке структурных изменений легочного интерстиция. Результаты исследования позволяют считать, что при любой рентгенологической стадии саркоидоза требуется исследование пяти биоптатов легочной ткани. Увеличение числа биоптатов повышает риск осложнений (пневмоторакса). Предварительное КТ исследование легочной ткани, как оказалось, не повышает результативность исследования.

В 118 случаях ТББ оказалась неинформативной. Среди этих пациентов оказались 39 больных, заболевание у которых дебютировало с типичного синдрома Лефгрена, поэтому дополнительное обследование им не проводилось. Последующее наблюдение позволило убедиться в благоприятном течении болезни, исчезновении клинических симптомов воспаления и нормализации лабораторных параметров в течение 2-4 месяцев у 37 из этих пациентов (94.9%). В остальных 2 случаях (5.1%) дальнейшее течение саркоидоза характеризовалось сохранением стойких рентгенологических изменений в легочной паренхиме и рецидивами заболевания с появлением узловатой эритемы, утолщения, гиперемии и болезненности послеоперационных рубцов на коже, повышением температуры, артралгиями и снижением массы тела. Таким образом, синдром Лефгрена оказался высокоспецифичным для саркоидоза и характеризовался благоприятным прогнозом у большинства пациентов.

У остальных 79 больных имело место первично хроническое течение саркоидоза. У 7 из них диагноз саркоидоза удалось верифицировать при биопсии кожных узелков (4 случая) или периферических лимфоузлов (у 3 больных). В 24 случаях заболевание было выявлено случайно при плановом рентгенологическом исследовании и протекало без какой-либо клинической симптоматики. Рентгенологическая картина была типичной для саркоидоза I и II стадий. У этих пациентов не было выявлено никаких значимых внешних факторов болезни (в том числе производственных вредностей), отсутствовала физикальная патологическая симптоматика и изменения лабораторных параметров. Дальнейшее наблюдение за ними позволило убедиться в доброкачественном течении заболевания и косвенно подтвердило диагноз.

В 48 случаях отрицательный результат ТББ требовал продолжения обследования. Этим пациентам проводилась операционная биопсия легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов обычным торакотомическим способом (12 больных) либо при помощи видео-ассистированной торакоскопии (36 больных).

За последние 10-15 лет метод видео-ассистированной торакоскопической биопсии (ВАТБ) начал широко внедряться в медицинскую практику. Хорошая переносимость ВАТБ, низкая послеоперационная летальность, хорошие косметические результаты позволяют предпочесть этот метод обычной торакотомии. Вместе с тем, использование ВАТБ ограничено достаточно высокой, в сравнении с традиционной торакотомической биопсией, стоимостью процедуры при одинаковой диагностической ценности полученного материала, что не позволяет утверждать о ее безусловном превосходстве над открытой биопсией. Результаты исследований, указывающих на меньшую послеоперационную боль после ВАТБ, нуждаются в уточнении в связи с неоднородностью групп сравнения [86, 88, 112].

В последние годы предлагаются различные модификации этого метода. Двухпортовый способ биопсии с использованием ИВЛ через ларингеальную маску позволяет проводить оперативное вмешательство с наименьшей травматизацией для пациента в наиболее физиологичном положении лежа на спине. С целью оценки переносимости торакотомической, обычной трехпортовой и двухпортовой VATB биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов мы сравнивали выраженность одышки и болевых ощущений в послеоперационном периоде у пациентов с различными диффузными интерстициальными заболеваниями легких. Оказалось, что в отличие от первых двух методов, после проведения двухпортовой VATB не отмечалось достоверного усиления одышки и изменений функциональных параметров дыхания, что особенно актуально при развитии дыхательной недостаточности у таких больных. Выраженность болевого синдрома после торакотомии оказалась достоверно выше, чем после VATB. При исследовании были получены данные о взаимосвязи интенсивности болевого синдрома в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Меньшая динамика болевого синдрома (менее выраженное снижение его интенсивности через 3 месяца) наблюдалась после торакотомии, а наилучшие результаты – после двухпортовой VATB. Кроме того, после двухпортовой VATB чаще всего (у 71% пациентов) происходило полное исчезновение боли через 3 месяца, что можно объяснить минимальной травматизацией тканей во время операции.

В сравнении с открытой биопсией VATB характеризовалась достоверно меньшей одышкой и меньшей степенью снижения функциональных параметров дыхания в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. Таким образом, этот метод оказался предпочтительным для диагностики саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких. Для биопсии внутригрудного лимфоузла наилучшим оказался метод двухпортовой VATB, который проводится с применением ларингеальной маски в положении пациента лежа на спине.

## ВЫВОДЫ

**1.** Разработанный метод количественной оценки компьютернотомографических симптомов при диффузных интерстициальных заболеваниях легких оказался более надежным для контроля за течением заболевания, чем метод автоматизированной обработки изображения.

**2.** Для оценки течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов следует использовать результаты количественного анализа компьютернотомографических изменений и показатель диффузионной способности легких.

**3.** Неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает существенное влияние на выраженность лимфоцитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа, получаемой из разных отделов легкого. Мониторинг лимфоцитоза лаважной жидкости не может служить надежным ориентиром для оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе.

**4.** Неблагоприятное течение саркоидоза легких характеризуется развитием и прогрессированием легочного фиброза на фоне сохраняющегося активного воспалительного процесса и преобладания Th-2 спектра цитокинов, что проявляется увеличением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2, повышением уровня ИЛ-1, снижением количества антагониста рецепторов к ИЛ-1 и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови.

**5.** Резистентность к стероидной терапии при саркоидозе сочетается с низкой чувствительностью циркулирующих моноцитов к глюкокортикостероидам *in vitro*.

**6.** Ранним морфологическим признаком неблагоприятного прогрессирующего течения саркоидоза легких в отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза и снижения диффузионной способности легких служит появление миофибробластов в межальвеолярных перегородках.

**7.** При саркоидозе легких на раннем этапе формирования легочного фиброза не происходит структурного ремоделирования легочного артериального микрососудистого русла, приводящего к легочной гипертензии.

**8.** Терапия системными глюкокортикостероидами не оказывает влияния на течение саркоидоза, проявляющегося бессимптомным увеличением внутригрудных лимфоузлов.

**9.** Большинство форм саркоидоза органов дыхания, кроме синдрома Лефгрена, требует морфологической верификации. Результативность фибробронхоскопической трансбронхиальной биопсии при саркоидозе легких зависит от количества получаемых биоптатов. Оптимальным является взятие пяти биоптатов, что дает положительный результат в 90.9% при минимальном риске побочных эффектов.

**10.** Сравнительный анализ различных способов операционной биопсии внутригрудных лимфоузлов показал, что оптимальным является двухпортовый метод видеоторакоскопической биопсии, проводимый в положении больного лежа на спине, характеризующийся как высокой информативностью, так и меньшим числом послеоперационных осложнений по сравнению с трехпортовой и открытой биопсией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 и концентрации ИНФ- $\gamma$  в плазме крови больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов рекомендуется использовать для прогноза течения саркоидоза органов дыхания. Повышение значения индекса ИЛ-4/ИЛ-2 и снижение уровня ИНФ- $\gamma$  служат предикторами неблагоприятного прогрессирующего течения заболевания.

2. Для динамической оценки изменений легочной паренхимы на компьютерной томограмме в процессе наблюдения и лечения больных саркоидозом легких рекомендуется использовать разработанный способ балльной оценки компьютернотомографических паттернов (узелковых затемнений, “матового стекла”, консолидаций, утолщения перибронховаскулярного интерстиция, ретикулярных затемнений и нарушения легочной архитектоники), который должен проводиться одним и тем же специалистом-рентгенологом. Для этого необходима регистрация результатов исследования на электронном носителе.

3. Исследование чувствительности циркулирующих моноцитов больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов к преднизолону *in vitro* методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии может использоваться в качестве предиктора эффективности глюкокортикостероидов при этой патологии.

4. Для прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов рекомендуется использовать разработанный нами алгоритм, параметрами которого являются рентгенологическая стадия болезни, выделенные компьютернотомографические синдромы, функциональные параметры (Dlco, ООЛ, ОФВ1, ФЖЕЛ) и одышка. Точность прогноза повышается при учете параметров, полученных в ходе наблюдения за пациентом.

5. В комплекс морфологического исследования биоптатов легочной ткани у больных саркоидозом необходимо включать оценку количества миофибробластов в легочном интерстиции. Появление большого количества

миофибробластов в межальвеолярных перегородках ассоциируется с неблагоприятным прогрессирующим течением саркоидоза легких.

6. Морфологические изменения в легочной ткани обнаруживаются и при I рентгенологической стадии саркоидоза органов дыхания (увеличение внутригрудных лимфоузлов в отсутствие изменений легочной паренхимы), поэтому для морфологической верификации диагноза у этих больных рекомендуется использовать фибробронхоскопическую трансбронхиальную биопсию легкого с взятием пяти биоптатов.

7. Диагностическую биопсию внутригрудных лимфоузлов целесообразно проводить методом двухпортовой видео-ассистированной торакоскопии, который, наряду с высокой информативностью, характеризуется лучшей переносимостью и меньшим числом неблагоприятных последствий в сравнении с трехпортовой торакоскопической и открытой биопсией.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
БАР	бронхиоло-альвеолярный рак
ВАТБ	видеоассистированная торакоскопическая биопсия
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ГКС	глюкокортикостероиды
ДИЗЛ	диффузные интерстициальные заболевания легких
ИТ	индекс Тиффно
ИЛ	интерлейкин
ИНФ	интерферон
ИЛФ	идиопатический легочный фиброз
КТ	компьютерная томография высокого разрешения
ЛА	легочная артерия
ЛГ	легочная гипертензия
НСИП	неспецифическая интерстициальная пневмония
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПОС	пиковая объемная скорость выдоха
ТФР	трансформирующий фактор роста
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ЭТ	эндотелин
ЭХОКГ	эхокардиография
Dlco	диффузионная способность легких
HLA	главный комплекс гистосовместимости
Ig	иммуноглобулин
Ppa	уровень систолического давления в легочной артерии
sIL	растворимый рецептор к интерлейкину

Th

Т-лимфоциты хелперы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамович В.Н., Борисов С.Е., Зубков А.А. и др. Ангиотензинпревращающий фермент сыворотки крови в диагностике саркоидоза и других заболеваний легких,- Пробл. Туб., 1991, №10, стр. 18-22.
2. Баранова О.П., Илькович М.М., Есина А.П. Особенности лечения саркоидоза органов дыхания в Ленинградской области.// Материалы 10 Нац. Конгресса по болезням органов дыхания, СПб, 2000, стр. 11.
3. Баян А.В. Иммунологические аспекты саркоидоза легких,- Пробл. Туб., 1991, №5, стр. 42-43.
4. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение.// Автореферат ... д-ра мед. наук, М., 1995, стр. 2-6.
5. Борисов С.Е. Актуальные проблемы саркоидоза в России.//Тезисы докладов научно–практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза»,-М., 1995, стр 3-4.
6. Борисов С.Е. История учения о саркоидозе.// В кн. Саркоидоз под ред. А.А.Визеля, М., 2010, стр. 13-30.
7. Бориов С.Е. Саркоидоз в Российской Федерации.// Сб.: 3(12) съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров, Екатеринбург, 1997, стр. 113-114.
8. Борисов С.Е. Лечение больных саркоидозом органов дыхания в санаторных условиях. Методические указания (Приложение к приказу Минздравпрома от 19.07.96 № 291),- Справочник по противотуберкулезной работе, М., «Грант», 1998, стр. 484-492.
9. Борисов С.Е., Сычева М.Г. Сравнительная характеристика различных схем медикаментозного лечения саркоидоза органов дыхания,- Пробл. Туб., 1995, №1, стр 56.
10. Борисов С.Е. Дифференциальная диагностика саркоидоза, - Вест. НИИ фтизиопульмонологии, 1999, №1, стр. 34-45.

11. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова О.В. и др. Комплексный метод определения активности гранулематозных заболеваний легких.// Методические рекомендации 399/156, М., 2000, 8 стр.
12. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Гончарова Е.В. и др. Генерализованный саркоидоз: проблемы диагностики и лечения.// В сб.: 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, - М., 2002, стр. 254.
13. Буйко Р.Г., Бестужева О.В., Молгачева Т.А. Диагностика атипичного саркоидоза и туберкулеза легких. // В сб.: 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, М., 1997, № 0550, стр 14.
14. Василенко И.А., Кардашова З.З., Тычинский В.П. и др. Клеточная диагностика: возможности витальной компьютерной микроскопии, - Вестник последиplomного медицинского образования, 2009, № 3-4 , стр..64-68.
15. Визель А.А. Саркоидоз,- Казан. Мед. журн., 2000, Т. 81, стр. 25-31.
16. Визель А.А., Гурылева М.Э. Саркоидоз,- Consilium medicum, 2002, т. 4, №4, стр. 16-19.
17. Визель А.А., Гурылева М.Э. Ваш диагноз : саркоидоз.//М., 2002, 44 стр.
18. Визель А.А., Визель И.Ю. Эпидемиология саркоидоза.// В кн. Саркоидоз под ред. А.А.Визеля, М., 2010, стр. 37-50.
19. Визель А.А., Гурылева М.Э. Лечение саркоидоза: больше вопросов, чем ответов.// Атмосфера: Аллергические и респираторные заболевания, 2002, №2(5), стр. 2-5.
20. Визель И.Ю. Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии,- Вестник современной клинической медицины, 2012, том 5, стр. 54-58.
21. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня,- Врачебный консилиум, 2012, № 3, стр. 87-88.
22. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Дворковская И.И. Чрезбронхиальная биопсия паренхимы легких,- Пробл. Туб., 1987, №9, стр. 30-32.
23. Гончарова Е.У. Клинико-морфологические сопоставления при гранулематозных болезнях легких.// Дисс.... к.м.н., М, 1998, 157 стр.

24. Гушан М.Э. Диагностика, дифференциальная диагностика и оценка активности саркоидоза органов дыхания в современных условиях.// Автореф. Дисс. ... к.м.н., М., 1989, стр. 25.
25. Горенкова Н.Ю. Торопов Н.Я. Саркоидоз в Ярославской области РФ. Медицинская академия, областной противотуберкулезный диспансер г. Смоленск.// Мат. Научно-практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза», 1995, стр.22-23.
26. Дауров Б.И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения.// В сб. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, М., 2002, стр. 255.
27. Диссеминированные процессы в легких.// Под ред. Плутова Н.В., М., Медицина, 1984, 227 стр.
28. Дмитриева Л.П., Сигаев А.Т., Романов Р.Н. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания,- Пробл. Туб., 2001, № 2, стр. 56-61.
29. Дмитриева Л.И., Озерова О.В., Степанян И.Э. и др. Рентгенологические критерии оценки активности саркоидоза органов дыхания при диспансерном наблюдении,- Вестник рентгенологии и радиологии, 1999, №3, стр. 8-17.
30. Добин В.Л., Калиничев Г.А., Астахов В.И. Внелегочные проявления саркоидоза.// Тезисы докладов научно-практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза», М., 1995, стр. 5-6.
31. Дремучев В.А., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания и мочекаменная болезнь.// В сб.:7-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, М., стр. 156.
32. Дуброва С. Э. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике саркоидоза легких и заболеваний, сопровождающихся синдромом двусторонней легочной диссеминации.// Дисс. ... канд. мед. наук, М., 2006, 170 стр.
33. Евфимьевский В.А., Озерова Л.В., Богородская Е.М. и др. Нарушения функции внешнего дыхания при саркоидозе органов дыхания- диагностика и пути

коррекции.// В сб. Тезисы докладов научно-практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза», М., 1995, стр. 8.

34. Жаднов В.З., Кочеткова С.И., Борисова С.Б., Луконина И.В. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких,- Нижегородский мед. журн., 2001, №4, стр.92-97.

35. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Интерстициальные заболевания легких (диссеминированные процессы в легких). // В кн. Заболевания органов дыхания. Под ред. Илькович М.М., - СПб. Нормедиздат, 1998, т.2, стр. 109-312.

36. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Диагностика фиброзирующих альвеолитов,- Клини. Мед., 1988, № 6, стр. 119-126.

37. Илькович М.М., Путов Н.В. Диссеминированные процессы в легких-актуальная проблема современной пульмонологии,- Тер. Архив, 1986, т.56, №6, стр.77-80.

38. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания.// Руководство для врачей, СПб., 1996, 66 стр.

39. Исламова Л.В. Клинико-функциональные параллели при саркоидозе органов дыхания.// Дисс. ... к.м.н., Казань, 2004, 150 стр.

40. Корнев Б.М. Саркоидоз как системное заболевание.//Дисс.... д.м.н. в форме научн. Докл., М., 1999, 63 стр.

41. Костина З.И., Браженко Н.А. Саркоидоз органов дыхания во фтизиопульмонологии.// СПб.: 2002, стр. 6-8.

42. Костина З.И., Браженко Н.А., Герасимова Е.В. и др. Причины летальных исходов у больных саркоидозом,- Пробл. Туб., 1999, №5, стр. 34-36.

43. Костина З.И., Браженко Н.А., Герасимова Е.В. и др. Особенности диагностики и лечения больных саркоидозом в сочетании с туберкулезом органов дыхания,- Пробл. Туб., 1998, №2, стр. 10-13.

44. Купавцева Е.А., Борисов С.Е. Поражение бронхиального дерева у больных саркоидозом- диагностика, клиника, лечение.//В сб. Тезисы докладов научно-

практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза», М., 1995, стр. 7-8.

45. Ламанченков В.Д., Читякова Н.Г., Павлюнина Л.Д. Эпидемиология и клиника саркоидоза в Смоленской области.//В сб. Мат. Научно-практической конференции «Диагностика, клиника и лечение саркоидоза», 1995, с. 21-22.

46. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Свистунова А.С. и др. Туберкулез в Москве (1990-1998).//М., 1999, 186 стр.

47. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Сон И.М. и др. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и организации противотуберкулезной помощи населению Москвы (2000 г.)// М., 2001, 212 стр.

48. Макарова О.В., Михайлова Л.П., Гончарова Е.В. и др. Сравнительная характеристика гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе,- Арх. Патологии, 2001, Т. 63, № 1, стр. 6-11.

49. Мухин Н.А., Серов В.В., Корнев Б.М. Интерстициальные болезни легких-клинические аспекты проблемы,- Тер. арх., 1995, № 5, стр. 68-71.

50. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Попкова Т.В. и др. Роль мультиплексного анализа цитокинов в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита,- Научно-практическая ревматология, 2011, №3, стр. 51-57.

51. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. и др. Сравнительная оценка эффективности традиционной и комбинированной терапии у больных саркоидозом,- Пробл. Туб., 1998, №1, стр. 47-50.

52. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. и др. Клиника, течение и лечение рецидива саркоидоза по данным диспансерного наблюдения /1994-1997/, - Пробл. Туб.- 1998, №1, стр. 47-50.

53. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. и др. Атипичные и неблагоприятные варианты течения саркоидоза,- Пробл. Туб., 2002, №2, стр. 42-45.

54. Поддубный А.Ф. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза,- Мед. газета «Здоровье Украины», 2000, № 11, стр.4.

55. Попова Е.Н. Клинико-морфологическая характеристика альвеолита при идиопатическом фиброзирующем альвеолите и саркоидозе.// Дисс. ... к.м.н., М., 1996, 148 стр.
56. Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты.// Л., Медицина, 1975, 176 стр.
57. Разин С.В., Быстрицкий А.А. Хроматин, упакованный геном.//М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009, 176 стр.
58. Рузанов Д.Ю. Течение саркоидоза органов дыхания без лечения,- Здравоохранение Беларус., 2000, №4, стр.8-9.
59. Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. Саркоидоз.// СПб.: «Невский диалект», 2001, 157 стр.
60. Саркоидоз: от гипотезы к практике.// Под ред. Визеля А.А., Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ, 2004, 348 стр.
61. Саркоидоз.// Под ред. Хоменко А. Г., Швайгера О., М., Медицина, 1982, 292 стр.
62. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования.// Под ред. Чучалина А.Г., Казань, 2010, 58 стр.
63. Сесь Т.П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких,- Цитокины и воспаление, 2002, №3, стр. 3-6.
64. Сигаев С.Г., Дмитриева Л.И., Озерова Л.В. и др. Радионуклидная диагностика саркоидоза органов дыхания.// Методическое пособие для врачей-рентгенологов, радиологов, М., 2001, 32 стр.
65. Соколина И. А. Компьютерная томография в диагностике саркоидоза органов дыхания. // Дисс. ... канд. мед. наук, М., 2005, стр.108–130.
66. Соловьева И.П. Дифференциальная диагностика саркоидоза и других гранулематозных заболеваний.//В сб.: Тезисы докладов научно-практической конференции “Диагностика, клиника и лечение саркоидоза”, М., 1995, стр. 4-5.

67. Степанян И.Э. Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания,- Русский медицинский журнал, 1998, Т.6, №4, стр. 221-27.
68. Степанян И.Э., Дмитриева Л.И. Вопросы лучевой диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний,- Вестник рентгенологии и радиологии, 2006, №2, стр. 21-27.
69. Степанян И.Э. Изменения кожи при саркоидозе.// В кн. Саркоидоз под ред. А.А.Визеля, М., 2010, стр.133-143.
70. Трошев М.Ю., Кудрявицкий А.И. Иммунологические аспекты патогенеза саркоидоза,- Пробл. туб., 1988, №3, стр. 60-65.
71. Туишев Р.И., Булашова О.В., Амиров Н.Б. и др. Оказание помощи больным саркоидозом в современных условиях. //В сб.: 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания., М. 2002, стр. 257.
72. Филлипов В.П. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких,- Врач, 2001, №2, стр 8-10.
73. Харченко В. П., Астраханцев Ф. А., Корнеев Б. М. и др. Современные представления о внутригрудном саркоидозе, его диагностика и лечение,- Врач, 2005, № 8, стр. 34–35.
74. Харченко В. П., Глаголев Н. А. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения // М., Медицина, 2005, 120 с.
75. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз // М., Медицина, 1999, 39 стр.
76. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз,- Тер. архив., 2000, №3, стр. 5-12.
77. Шаталов Н.Н. Корнеев Б.М., Моисеев С.В. и др. Современные критерии активности саркоидоза иходы к глюкокортикоидной терапии,- Тер. архив., 1988, Т.60, № 10, стр.125-129.
78. Abe R., Donnelly S., Peng T., et al. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites,- J. Immunol ., 2001, Vol. 166, p.7556-7562.

79. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function,- *Am. J. Roentgenol.*, 2000, Vol.174, p.1751-1757.
80. Agostini C, Garbisa S, Trentin L, Zambello R, Fastelli G, Onisto M, Cipriani A, Festi G, Casara D, Semenzato G. Pulmonary alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis express type IV collagenolytic proteinase. An enzymatic mechanism for influx of mononuclear phagocytes at sites of disease activity,- *J. Clin. Invest.*, 1989, Aug; 84, p. 605-612.
81. Agostini C., Semenzato G. Biology and immunology of the granuloma// *The granulomatous disorder*. Ed. by A. Zumla. Cambridge university press, 1999, p.3-13.
82. Akira M., Kozuka T., Inoue.Y. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis,- *Chest*, 2005, Vol.127, p. 185-191.
83. Andersen H.A. Transbronchial lung biopsy for diffuse pulmonary disease. Results in 939 patients,- *Chest*, 1978, p. 734-736.
84. Arcasoy S.M., Cristie J.D., Ferrari V.A., et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease,- *Am.J.Respir. Crit.Care Med.*, 2003, Vol.167, p.735-740.
85. Ashcroft T., Simpson J., Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale,- *J.Clin.Patol.*, 1988, Vol. 41, p. 467-470.
86. Atkins B., Harpole D., Mangum J., et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach,- *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, Vol. 84, p. 1107-1113.
87. Aye M, Campbell AP, Greenstone MA. An unusual case of lobar collapse,- *Chest*, 2002, Vol. 122, p. 1465-1466.
88. Ayed A.K., Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial,- *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 2000, Vol.45, p.159-163.

89. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas,- Clinics in Chest Medicine, 2008, Vol.29, p. 445–458.
90. Battesti J.P., Saumon G., Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern,- Thorax, 1982, Vol. 37, p. 448-452.
91. Baughman R., du Bois R. Treatment of sarcoidosis,-Clin.Chest.Med., Vol.29, 2008, p.533-548.
92. Baughman R.P., Engel P.J., Taylor L., et al. Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation, Chest, 2010, Vol.138, p.1078-1085.
93. Baughman R., Lower E. Therapy for sarcoidosis,- Eur.Respir.Mon., 2005, Vol.32, p.301-315.
94. Baughman R., Lower E.. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis,- Clin.Chest.Med, 1997, Vol.18, p.853-864.
95. Bein M.E., Putman C.E., McCloud T.C., Mink J.H. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis,- Am. J. Roentgenol., 1978, Vol. 131, p. 409-413.
96. Bergin C., Muller. N, Nichols D., et al. The diagnosis of emphysema: a computed tomographic-pathologic correlation,- Am.Rev.Respir. Dis., 1986,133, p. 541-546.
97. Brauner M.W., Grenier P., Mompoin D. et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT,- Radiology, 1989, Vol.172, p.467–471.
98. Bitterman P.B., Saltzman L.E., Ferrans V.J., Crystal R.G. Alveolar macrophage replication: one mechanism for the expansion of the mononuclear phagocyte population in the chronically inflamed lung,- J. Clin. Invest., 1984, Vol.74, p. 460-69.
99. Bonner J. Mesenchymal cell survival in airway and interstitial pulmonary fibrosis,- Fibrogenesis Tissue Repair, 2010, Vol.4, p. 3-15.
100. British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults,- Thorax, 1999, Vol.54, p. 1-21.

101. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J., Hogan M., Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocytes population, that mediates tissue repair,- *Molecular Med.*, Vol.1,1994, p. 71-81.
102. Cappell MS. Endoscopic, radiographic, and manometric findings in dysphagia associated with sarcoid due to extrinsic esophageal compression from subcarinal lymphadenopathy,- *Am. J. Gastroenterol.*, 1995,Vol. 90, p. 489-492.
103. Carnochan F.M., Walker W.S., Cameron E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy,- *Thorax*, 1994, Vol. 49, p. 361–363.
104. Consensus conference: activity of sarcoidosis,- *Eur. Resp. J.* , 1994, Vol. 7, p. 624–627.
105. Costabel U., du Bois R. World Association of Sarcoidosis Other Granulomatous Disorders.. Consensus conference: activity of sarcoidosis; third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8–11, 1993,- *Eur. Respir. J.*, 1994, Vol.7, p. 624-627.
106. Crystal R.G., Bitterman P.B., Mossman B. et al. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group,- *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, p.236-246.
107. Dai H., Guzman J., Costabel U. Increased expression of apoptosis signaling receptors by alveolar macrophages in sarcoidosis,- *Eur.Respir.J.*, 1999, Vol.13, p. 1451-1454.
108. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P.H. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples,- *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1997, Vol.52, p. 324-329.
109. Elliott D.E. The road from granuloma to fibrosis.// *The granulomatous disorder*. Ed. by A. Zumla. Cambridge university press,1999, p.69-74.
110. Ensminger S.A., Prakash U.B. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease?- *Eur. Resp. J.*, 2006, Vol.28, p.1081-1084.

111. Ferson P.F., Landreneau R.J., Dowling R.D. et al. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease,- *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, Vol.106, p. 194-199.
112. Furrer M., Rechsteiner R., Eigenmann V., et al. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints,- *Eur. J. Cardio-thorac Surg.*, 1997, Vol.12, p.82-87.
113. Gaeta M., Blandino. A, Scribano. E, et al. Computed tomography halo sign of pulmonary nodules: frequency and diagnostic value,- *J. Thorac Imaging*, 1999, Vol.14, p.109-113.
114. Gawne-Cain M.L., Hansell D.M. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study,- *Clin. Radiol.*, 1996, Vol. 51, p. 263-267.
115. Gerke A., Hunninghake G.. The immunology of sarcoidosis,- *Clin. Chest Med*, 2008, Vol 29, p. 379–390.
116. Gottlieb J., Israel H., Steiner R. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy,- *Chest*, 1997, Vol. 111, p. 623-631.
117. Grenier P., Chevret S., Beigelman C. et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis,- *Radiology*, 1994, Vol.191, p. 383-390.
118. Hansell D.M. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations,- *Radiol. Clin. North Am.*, 2001, Vol. 39, p.1091-1113.
119. Hashimoto S., Nakayama T., Gon Y. et al. Correlation of plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and monocyte inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha) levels with disease activity and clinical course of sarcoidosis,- *Clin. Exp. Immunol.*, 1998, Vol. 111, p.604-610.
120. Hashimoto N., Jin H., Liu T., Chensue S., Phan S. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis,- *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol.113, p. 243-252.

121. Heron M., Grutters J.C., van Velzen-Blad H., Veltkamp M., Claessen A.M., van den Bosch JM. Increased expression of CD16, CD69, and very late antigen-1 on blood monocytes in active sarcoidosis,- *Chest*, 2008, Vol. 134, p. 1001-1008.
122. Heron M., Grutters J., ten Dam Molenkamp K. et al. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung,- *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, Vol. 167, p. 523–531.
123. Hillerdal G., Nou E., Osterman K. Sarcoidosis epidemiology and prognosis: a 15-year European study,- *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, Vol. 130, p. 29-32.
124. Hilton J., Cooper D., Henry R.. Hydroxychloroquine therapy of diffuse pulmonary sarcoidosis in two Australian male children,- *Respirology*, 1997, Vol. 2, p.71-74.
125. Huuskonen O., Kivisaari L., Zitting A., Taskinen K., Tossavainen A., Vehmas T. High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease, - *Scand. J. Work. Environ. Health.*, 2001, Vol. 27(2), p.106-112.
126. Israel H., Fouts D., Beggs R. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis,- *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1973, Vol.107, p.609-614.
127. James D. Sarcoidosis and other granulomatous disorders.// Marcel Dekker, New York, 1994, p. 729-743.
128. James G. Sarcoidosis,- *Postgrad. Ed. J.*, 2001, Vol. 77, p.177-180.
129. Jarman P.R., Whyte M.K., Sabroe I., Hughes J.M. Sarcoidosis presenting with chylothorax,- *Thorax*, 1995, Vol. 50, p.1324-1325.
130. Jenkins J.K., Malyak M., Arend W.P. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1-beta production in human monocytes and neutrophils,- *Lymphokine Cytokine Res.*, 1994, Vol.13, p. 47-54.
131. Johansen J., Milman N., Hansen M. et al. Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis — a potential marker of disease activity?- *Resp. Med.*, 2005, Vol. 99, p. 396–402.
132. Johns C., Zachary J., MacGregor M.et al. The longitudinal study of chronic sarcoidosis,- *Trans Am. Clin. Climatol.Assoc.*, 1986, Vol. 82, p.173.

133. Judson M. The diagnosis of sarcoidosis,- Clin. Chest. Med., 2008, Vol.29, p. 415-427.
134. Judson M., Baughman R., Teirstein A. et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS propose instrument,-Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 1999, Vol.16, p.75-86.
135. Judson M. Clinical aspects of pulmonary sarcoidosis,- J.S.C.Med.Assoc., 2000, Vol.96, p.9-17.
136. Judson M. The treatment of pulmonary sarcoidosis,- Respir. Med., 2012, Vol. 106, p.1351-1361.
137. Katchar K., Eklund A., Grunewald J. Expression of Th1 markers by lung accumulated T cells in pulmonary sarcoidosis,- J. Intern. Med., 2003, Vol. 254, p.564-571.
138. Keogh B.A., Hunninghake G.W., Line B.R., Crystal R.G. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function,- Am. Rev. Respir. Dis., 1983, Vol.128, p. 256–265.
139. Kingsmore S. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays, - Nat. Rev. Drug. Discov., 2006, Vol. 5(4), p.310–320.
140. Kirby T.J., Mack M.J., Landreneau R.J., Rice T.W. Lobectomy–video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial,- J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1995, Vol.109, p. 997-1001.
141. Kisseleva T., Brenner D..Mechanisms of fibrogenesis,- Experimental Biology and Medicine, Vol. 233, No2, 2008, p. 109-122.
142. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis,- Ann. Intern. Med., 1976, Vol.85, p. 64-66.
143. Lamberto C., Nunes H., Toumelin Ph., et al. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis,- Chest, 2004, Vol.125, p. 2061–2068.

144. Landreneau R., Hazelrigg S., Mack M., et al. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy,- *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, Vol.56, p. 1285-1289.
145. Larsen K., Tufvesson E., Malmstrom J., et al. Presence of activated mobile fibroblasts in bronchoalveolar lavage from patients with mild asthma,- *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 10, p. 1049-1056.
146. Laurent G., McAnulty R., Hill M., Chambers R. Multiple mechanisms for fibroblast activation in pulmonary fibrosis,- *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008, Vol.5, p. 311-315.
147. Lenique F., Brauner M.W., Grenier P. CT assessment of bronchi in sarcoidosis: endoscopic and pathologic correlations,- *Radiology*, 1995, Vol.194, p.419-423.
148. Leung A.N., Miller R.R., Muller N.L. Parenchymal opacification in chronic infiltrative lung diseases: CT-pathologic correlation,- *Radiology*, 1993, Vol. 188, p. 209–214.
149. Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med. Scand.*, 1953, Vol.145, p. 424-465.
150. Lohmann-Matthes M. L., Steinmuller C., Franke-Ullmann G. Pulmonary macrophages,- *Eur. Respir. J.*, 1994, Vol. 7, p. 1678-1689.
151. Lynch D.A., Webb W.R., Gamsu G., et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis,- *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1989, Vol. 3, p. 405–410.
152. Lynch J., Ma Y., Koss M., White E.. Pulmonary sarcoidosis,- *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2007, Vol. 28, p. 53-74.
153. Lynch J.P., Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis,- *Clin. Chest Med.*, 1997, Vol. 18, p.755-785.
154. Malinen A., Erkinjuntti-Pekkanen R., Partanen K. et al. Reproducibility of scoring emphysema by HRCT,- *Acta Radiol.*, 2002, Vol.43, p.54-59.
155. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients,- *Am. J. Med.*, 1999, Vol.107, p. 240-245.

156. Mana J., Badrinas F., Morera J. et al. Sarcoidosis in Spain,- *Sarcoidosis*, 1992, Vol.9, p.118-122.
157. Mandi L., Bacsa S. Signification des investigation lymphographie dans la sarcoidose endothoracique,- *La sarcoidose*, Masson et Cie, 1967, p.698.
158. Martin T., Larraga R., Badorrey I. Videothoracoscopy versus thoracotomy in the diagnosis of diffuse interstitial disease,- *Arch. Bronconeumol.*, 1997, Vol. 33, p. 341-345.
159. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G., et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease,- *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, Vol. 70, p. 647-1650.
160. Minuno K, Okamoto H. et al. Heightened ability of monocytes from sarcoidosis patients to form multi-nucleatedgiant cells in vitro by supernatants of concanavalin A-stimulated mononuclear cells,- *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, Vol.126, p.151-156.
161. Miyara M., Amoura Z., Parizot C., et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells,- *J.E.M.*, 2006, Vol. 203, p. 359-370.
162. Muller N.L., Kullnig P., Miller R.R. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients,- *Am. J. Roentgenol.*, 1989; Vol.152, p.1179–1182.
163. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application,- *Eur. Resp. J.*, 1998, Vol.12, p.716–738.
164. Murdoch J., Muller N.L. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination,- *Am. J. Roentgenol.*, 1992, Vol.159, p.473-477.
165. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis,- *Clin.Chest Med.*, 2008, Vol. 29, p.565-574.
166. Nakayama H., Enzan H., Miyazaki E. et al, The Role of Myofibroblasts at the Tumor Border of Invasive Colorectal Adenocarcinomas,- *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 1998, Vol. 28, p. 615-620.
167. Nam J.E., Ryu Y.H., Park J.G. et al. High Resolution CT Findings of Pseudoalveolar Sarcoidosis,- *J. Korean Radiol. Soc.*, 2002, Vol. 47(2), p. 191-196

168. Newman L. Metals that cause sarcoidosis,- *Semin.Respir. Infect.*, 1998, Vol.13, p.212-220.
169. Nicholson A.G., Gibbs A.R., Addis B.J., et al. Interobserver variation in diffuse parenchymal lung disease,- *Thorax*. 2004, 59, p. 500-505.
170. Niimi H., Kang E.Y., Kwong J.S. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy,- *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1996, Vol.20, p.305-308.
171. Nishimura K., Itoh H., Kitaichi M., et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings,- *Radiology*, 1993, Vol. 189, p.105–109.
172. Nunes H., Soler P., Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis,- *Allergy*, 2005, Vol.60, p. 565-582.
173. Nunes H., Uzunhan Y., Freynet O. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis,- *Eur. Respir. Monogr.*, 2012, Vol.57, p.166-181.
174. Nunes H., Freynet O., Naggara N., et al. Cardiac sarcoidosis,- *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, Vol.31, p.428-441.
175. Oberstein A., von Zitzewitz H., Schweden F., Muller-Quernheim J. Noninvasive evaluation of the inflammatory activity in sarcoidosis with high-resolution computed tomography,- *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1997, Vol.14, p.65-72.
176. Olson A.L., Wigris J.J., Lezotte D.C., et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003,- *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2007, 176, p.277-284.
177. Prakash U.B. Bronchoscopy.// In Mason R.J., Broaddus V.C., Murray J.F., Nadel J.A, eds. *Murray and Nadel's Textbook Respiratory Medicine*. 4thEdn. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p. 1617-1650.
178. Passlick B., Born Ch., Siemel W., Thetter O. Incidence of chronic pain after minimal-invasive surgery for spontaneous pneumothorax,- *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, Vol.19, p. 355-359
179. Patil S.N., Levin D.L. Distribution of thoracic lymphadenopathy in sarcoidosis using computed tomography,- *J. Thorac Imaging*, 1999, Vol.14, p. 114-117.

180. Phillips R., Burdick M., Hong D., et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis,- *J. Clin. Invest.*, No 3, 2004, p. 438-446.
181. Qureshi R.A., Soorae A.A. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung diseases: comparison with open lung biopsy,- *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2003, Vol.13, p. 600-6003.
182. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J., et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation,- *Radiology*, 1993, Vol. 189, p.693–698.
183. Rockoff S.D., Rohatgi P.K. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis,- *Am. J. Roentgenol.*, 1985, Vol.144, p. 513-528.
184. Roette R., Byrd B., Hafermann D. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis,- *Chest*, 1980, Vol. 77, p. 400-402.
185. Romer F.K, Christiansen S.E., Kragballe K., Herlin T., Madsen M. Studies of peripheral blood monocytes in pulmonary sarcoidosis,- *Clin. Exp. Immunol.*, 1984, Vol.58(2), p. 357–363.
186. Rothkrantz-Kos S., van Dieijen-Visser M., Mulder P. et al. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis,- *Clin. Chem*, 2003, Vol.49, p.1510–1517.
187. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Eunhee S. Yi. Diagnosis of interstitial lung diseases,-*Mayo Clin. Proc.*, 2007, Vol. 2, p.939-943.
188. Saitoh T., Koba H., Shijubo N., et al. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis,- *Invest. Radiol.*, 2000, Vol. 35, p. 235.
189. Saglani1 S., Papaioannou G., Khoo L., Ujita M. et al. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? - *Respiratory Research*, 2006, Vol. 13, p. 46.
190. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis,- *England. Br. Med. J.*, 1961, Vol.2, p.1165-1172.
191. Semenzato G., Adami F., Maschino N., Agostini C. Immune mechanisms in interstitial lung diseases,- *Allergy*, 2000, Vol. 55, p. 1103-1120.

192. Semenzato G., Bortoli M., Brunetta E., Agostini C. Sarcoidosis. Immunology and pathophysiology,- European Respiratory Society Monograph, Vol. 32, 2005, p.49-60.
193. Sharma R., Guleria Randeep, Mohan Anant, Das Chinmoyee Scadding Criteria for Diagnosis of Sarcoidosis: Is There A Need For Change?- Chest, 2004, Vol.126, p. 754.
194. Sharma O., Gordonson J. Pleural effusion in sarcoidosis: a report of six cases., - Thorax, 1975, Vol.30, p. 95-101.
195. Sheehan R.E., Walls A.U, Millie D.G., Hansell D.M. Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities,- J. Comput. Assist. Tomogr., 2000, 24, p.259-261.
196. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial biopsy for sarcoidosis. A prospective study,- Chest, 2001, Vol.120, p.109–114.
197. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics,- Eur.Respir J., 2005, Vol.25, p.783-788.
198. Siltzbach L. Sarcoidosis: clinical features and management,- Med.Clin.North Am., 1967, Vol.51, p.483-502.
199. Sipahi Demirkok S., Basaranoglu M., Dervis E. et al. Analysis of 87 patients with Löfgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis,- Respiriology, 2006, Vol.4, p.456-461.
200. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999,- Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999 , Vol.160(2), p.736-755.
201. Szwarcberg J.B., Glajchen N., Teirstein A.S. Pleural involvement in chronic sarcoidosis detected by thoracic CT scanning,- Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2005, Vol.22, p.58-62.

202. Sider L., Horton E.S. Hilar and mediastinal adenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography,- J. Thorac Imaging, 1990, Vol.5, p. 77-80.
203. Terasaki H, Kiminori Fujimoto<sup>1</sup>, Nestor L. Müller et al. Pulmonary Sarcoidosis: Comparison of Findings of Inspiratory and Expiratory High-Resolution CT and Pulmonary Function Tests Between Smokers and Nonsmokers,- A.J.R., 2005, Vol.185, p.333-338.
204. Terao I., Hashimoto S., Horie T. Effect of GM-CSF on TNF-alpha and IL-1-beta production by alveolar macrophages and peripheral blood monocytes from patients with sarcoidosis.- Int. Arch. Allergy Immunol., 1993, Vol. 102(3), p. 242-248.
205. Tobias J.K., Santiago S.M., Williams A.J. Sarcoidosis as a cause of left recurrent laryngeal nerve palsy,- Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1990, Vol.116, p.971-972.
206. Toossi Z., Hirsch C.S., Hamilton B.D., Knuth C.K., Friendlander M.A., Rich E.A. Decreased production of TGF- $\beta$ 1 by human alveolar macrophages compared with blood monocytes,- J. Immunol., 1996, Vol. 156, p. 3461-3468.
207. Uppleluri R., Mitsa T., Sonka M., Hoffman E., McLennan G. Quantification of Pulmonary Emphysema from Lung Computed Tomography Images,- Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, Vol.156, p. 248-254.
208. Van Gundy K., Sharma O.P. Patogenesis of sarcoidosis ,- West J. Med., 1987, Vol. 147, p. 168-174.
209. Viera A., Garrett J. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic,- Fam. Med., 2005, Vol.37(5), p.360-363.
210. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application,- Adv. Clin. Chem. 1989, Vol.27, p.81-141.
211. Wasfi Y., Rose C., Murphy J. et al. A new tool to assess sarcoidosis severity,- Chest, 2010, Vol.129, p.1234-1245.
212. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. Illustrated glossary of high-resolution computed tomography term.// In: High-resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.599-618.

213. Westergren-Thorsson G., Hernnas J., Sarnstrand B., Oldberg A., Heinegard D., Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats,- J. Clin. Invest., 1993, Vol. 92, p. 632-637.
214. Wilson R.C., Jones P.W. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise,- Clin. Sci., 1989, Vol.76, p. 277-282.
215. Winterbauer R.H., Belic N., Moores K.D. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy,- Ann. Intern. Med., 1973, Vol.78, p.65-71.
216. Wojciech J. Prognostic Factors in Sarcoidosis.//Sarcoidosis diagnosis and management, InTech, 2011, ch.8.
217. Wurm K., Reindell H., Hellmeyer L. Der Lungenboeck im Rontgenbild., - Georg Thime Verlag-Stuttgart, 1958, p.4-14.
218. Yang W., He B., Shan Y. High-resolution CT semi-quantitative score may have a role in predicting short-term response to corticosteroid therapy in idiopathic interstitial pneumonias,- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2009, Vol. 32(2), p.124-127.
219. Zaraca F., Ebner H. Video-assisted thoracoscopic biopsy in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease,- Chir. Ital., 2006, Vol.58, p. 569-576.