

*На правах рукописи*

Терпигорев Станислав Анатольевич

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

14.01.04 - внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Палеев Филипп Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

**Борисов Сергей Евгеньевич**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий 4-м терапевтическим отделом отдела гранулематозных болезней легких ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

**Степанян Игорь Эмильевич**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник физиологического акушерского отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Мравян Сергей Робертович**

**Ведущая организация:**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

Защита диссертации состоится « 25 » апреля 2014 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.123.01 на базе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С тестом диссертации можно ознакомиться в Институте усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65 и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**С.А.Матвеев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Саркоидоз – системный гранулематоз с доминирующим поражением органов дыхания, которые вовлекаются в патологический процесс более чем в 90% случаев. 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) (Борисов С.Е., 1995; Визель А.А., 2010; ATS/ERS/WASOG, 1999).

Саркоидоз относится к заболеваниям с непредсказуемым течением. Более чем у половины больных болезнь заканчивается выздоровлением в ближайшие 2 года. Примерно у 40% пациентов отмечается затяжное многолетнее течение заболевания. В 10-15% случаев саркоидоза легких развивается медленно прогрессирующий легочный фиброз, который становится непосредственной причиной смерти 1-5% больных в европейских странах, США и Канаде (Борисов С.Е., 2010; Визель А.А., 2010; Визель И.Ю., 2012; ATS/ERS/WASOG, 1999; Nunes H., 2005). 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.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТ) широко используется в настоящее время для диагностики саркоидоза и слежения за его течением. Однако описательная характеристика выявляемых изменений и субъективизм их оценки специалистами негативно влияют на анализ динамики патологического процесса (Дуброва С.Э. 2006; Степанян И.Э., 2010; Lynch J., 2007). 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 (Yang W., 2009). В этой связи становится актуальной разработка метода количественной оценки полученных при КТ данных и выделение прогностически неблагоприятных изменений в легочной ткани.

Склонность к хроническому волнообразному течению саркоидоза

предопределяет важность поиска надежных критериев оценки активности воспалительного процесса при этом заболевании. Сложный характер иммунопатологического процесса при саркоидозе затрудняет выделение универсального маркера его активности (Bargagli E., 2008). Мы полагали, что перспективным в оценке активности болезни может оказаться изучение спектра цитокинов, которые вырабатываются участвующими в воспалительном процессе клетками. В настоящее время активно изучается участие различных субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов (Th) в патогенезе саркоидоза. Имеются данные, свидетельствующие о том, что легочный фиброз при саркоидозе формируется на фоне увеличения синтеза Th-2 спектра цитокинов при снижении активности клеток Th-1 типа (Miyara M., 2006). Поэтому соотношение Th-1 и Th-2 спектров цитокинов у больных саркоидозом может иметь прогностическое значение.

Для лечения саркоидоза в качестве противовоспалительных средств широко используются глюкокортикостероиды (ГКС). Накопленный опыт свидетельствует о большом диапазоне индивидуальной чувствительности больных саркоидозом к стероидной терапии (Визель А.А., 2006; Борисов С.Е., 2010; Nagai S., 2008). В большинстве случаев ГКС быстро подавляют воспалительную активность заболевания, однако у ряда пациентов даже в ходе длительной терапии сохраняются и прогрессируют рентгенологические и функциональные признаки болезни. Прогноз заболевания в таких случаях особенно неблагоприятен. Причины резистентности к ГКС при саркоидозе активно изучаются.

Клетки моноцитарно-макрофагальной системы, участвующие в формировании эпителиоидно-клеточных гранулем, отличаются высокой плотностью глюкокортикостероидных рецепторов и являются одними из основных клеток-мишеней для ГКС, что предопределило наш выбор именно этого типа клеток для исследования чувствительности воспалительного процесса к стероидной терапии при саркоидозе. Мы использовали метод лазерной компьютерной интерферометрии, позволяющий получать морфофункциональные характеристики живых нефиксированных моноцитов и оценивать динамику их характеристик при воздействии различных факторов, в том числе и ГКС, полагая, что данный метод может оказаться перспективным для предварительной оценки чувствительности больных саркоидозом к стероидам (Василенко И.А., 2009).

Низкая эффективность ГКС может быть также обусловлена девиацией динамического процесса воспаления и репарации в легочной ткани в сторону формирования фиброза. Морфологические признаки фиброза предшествуют появлению его рентгенологических (в том числе компьютерногомографических) проявлений и связанных с ним функциональных нарушений. При развитии легочного фиброза в легочной ткани появляются миофибробласты, способные синтезировать большое количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса (Gerke A., 2008; Laurent G., 2008). Таким образом, обнаружение миофибробластов в легочном интерстиции можно расценивать как ранний морфологический маркер формирующегося легочного фиброза. В рамках морфологического исследования нам также представлялось важным изучение состояния сосудистого артериального русла легких в связи с тем, что формирование легочной гипертензии (ЛГ) при саркоидозе рассматривается в качестве самостоятельного прогностически неблагоприятного фактора (Nunes H., 2012).

Необходимость морфологической верификации саркоидоза определяет широкое использование малоинвазивных способов биопсии, к которым относится фибробронхоскопическая трансбронхиальная биопсия (ТББ). Данный метод характеризуется относительной простотой и возможностью морфологической верификации диагноза при исследовании малого по объему биоптата, однако информативность ТББ зависит от количества получаемых биоптатов. Из методов операционной биопсии легких и внутригрудных лимфоузлов в настоящее время широко используется видео-ассистированная торакоскопическая биопсия (ВАТБ) (Judson M., 2008). Для оптимизации морфологической диагностики заболевания мы оценивали информативность ТББ в зависимости от количества получаемых биоптатов легочной ткани, а также сравнивали информативность, переносимость и безопасность двухпортовой, трехпортовой ВАТБ и открытой биопсии в диагностике саркоидоза органов дыхания.

### **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 Th-1 и Th-2 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 и прогнозировать эффективность глюкокортикостероидной терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Количественная характеристика выраженности патологических компьютернотомографических синдромов при саркоидозе легких (узелковых затемнений, «матового стекла», ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция, консолидаций, нарушения легочной архитектоники) является более надежным способом контроля за течением заболевания, чем метод автоматизированной обработки изображения, и может быть использована для оценки динамики течения заболевания.

2. Увеличение соотношения ИЛ-4/ИЛ-2, повышение уровня ИЛ-1, снижение количества антагониста рецепторов к ИЛ-1 и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови ассоциируется с развитием легочного фиброза у больных саркоидозом легких.

3. Эффективность глюкокортикостероидной терапии при саркоидозе связана с чувствительностью циркулирующих моноцитов к стероидам. Отсутствие динамики морфофункциональных параметров моноцитов периферической крови после их инкубации с преднизолоном *in vitro* служит предиктором неэффективности глюкокортикостероидной терапии при этом заболевании.

4. Появление миофибробластов в межальвеолярных перегородках является ранним морфологическим признаком неблагоприятного прогрессирующего течения саркоидоза легких даже в отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза и снижения диффузионной способности легких.

5. При саркоидозе органов дыхания без признаков легочного фиброза не происходит структурного ремоделирования легочного артериального микрососудистого русла, приводящего к легочной гипертензии.

6. Получение пяти биоптатов легочной ткани при проведении фибробронхоскопической трансбронхиальной биопсии является оптимальным для морфологической верификации саркоидоза органов дыхания.

7. Биопсия внутригрудного лимфоузла при помощи двухпортовой видео-ассистированной торакоскопии, проводимой в положении больного лежа на спине, наряду с высокой информативностью, отличается лучшей переносимостью и меньшим числом послеоперационных осложнений в сравнении с трехпортовой видео-ассистированной торакоскопической или открытой биопсией.

**Внедрение результатов исследования.** Основные положения и материалы диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиопульмонологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, пульмонологического отделения ГБ №2 г. Королев и используются в учебном процессе кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

**Апробация диссертации.** Диссертация прошла официальную апробацию на совместном заседании сотрудников отделений кардиопульмонологии, патоморфологии,

функциональной диагностики и кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, 6 ноября 2013г.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 45 печатных работ, из них 18 – в журналах, рекомендованных ВАК.

Получены 2 патента на изобретения: № 2382364 «Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами» и № 2423701 «Способ оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 11 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 77 отечественных и 142 зарубежных источников. Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц и 57 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Материалы и методы исследования.** К исследованию были привлечены 187 больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов, наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского с 2005 года. Обследование пациентов включало изучение жалоб, особенностей дебюта и динамики течения болезни, наличия профессиональных вредностей, оценку физикального статуса, а также анамнез курения. Проводились общеклинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, иммунологические тесты, анализ цитогаммы жБАЛ, рентгенография и КТ грудной клетки, морфологическое исследование биоптатов легочной ткани, внутригрудного или периферического лимфоузлов, а также функциональное обследование, включавшее общую плетизмографию, спирометрию, оценку диффузионной способности легких (Dlco), электрокардиографию, эхокардиографию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Анализ изменений легочной ткани на КТ проводился при помощи разработанного нами метода балльной оценки. Выделяли следующие компьютернотомографические паттерны: узелковые затемнения, «матовое стекло», консолидации, ретикулярные затемнения, утолщение перибронховаскулярного интерстиция и нарушение легочной архитектоники. Первые 4 паттерна оценивались в баллах от 0 до 6 в каждом из трех

«срезов» в зависимости от занимаемой площади: 1 балл - 25%, 2 балла - 26-50%, 3 балла - более 50% площади «среза» легкого. Утолщение перибронховаскулярного интерстиция на 1 диаметр сопровождающего бронха оценивали в 1 балл, до 2 диаметров – в 2 балла и т.д. Нарушение легочной архитектоники было разделено на незначительное (1 балл) умеренное (2 балла) и выраженное (3 балла). Затем рассчитывали суммарное количество баллов в трех КТ «срезах»: на уровне дуги аорты, на уровне карины и над правым куполом диафрагмы.

Для выявления различий оценки КТ-семиотики легких при саркоидозе оценивали степень согласованности независимых мнений трех специалистов по рентген-компьютерной диагностике при анализе данных обследования 15 пациентов. Рассчитывали коэффициент конкордации Кендалла (W) по каждому из выделенных паттернов от 1 (полное согласие) до 0 (полное несогласие) с определением его значимости (p). Значения каппа более 0.8 отражали высокую степень согласованности независимых мнений.

Оценку показателя оптической плотности легочной ткани (степени «пневматизации») проводили с использованием автоматизированного приложения «Lung Emphysema» к рабочим станциям Brilliance CT и Somatom Emotion CT. Значение минимального количества вокселей воздуха было установлено на 0. В качестве порогового принималось значение оптической плотности -700 едН. Исследование выполнялось повторно через 1-3 года. Данные автоматизированного анализа сопоставлялись с динамикой функциональных параметров, а также с изменениями легких на КТ при их оценке специалистом-рентгенологом.

Оценку уровня неоптерина, цитокинов и других факторов воспаления в плазме крови проводили методом ИФА, а также с использованием технологии «xMAP» (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США).

Морфофункциональные параметры циркулирующих моноцитов оценивали методом лазерной компьютерной фазовой морфометрии (КФМ). Регистрировали исходные показатели (фазовые диаметр, периметр, площадь, объем, высоту) и их динамику после инкубации клеток с преднизолоном *in vitro* в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л. Результат выражали в виде средних значений параметров при оценке 50-100 клеток у одного пациента.

При морфологическом исследовании биоптатов легочной ткани, окрашенных по Ван-Гизону, оценивали выраженность легочного фиброза по шкале Ashcroft в баллах от 1 до 8. Толщину стенок легочных артерий малого калибра (диаметром 100-400 мкм), рассчитывали после перевода аналогового изображения в цифровой формат. Вычисляли площадь поперечного среза стенки 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. 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 исследованных сосудов составляло от 10 до 35 на пациента. Производили ранжирование значений  $P$ , после чего определяли индивидуальную максимальную, минимальную, среднюю его величину, а также его медиану ( $P_{Me}$ ), верхнюю ( $P_{Q25}$ ) и нижнюю ( $P_{Q75}$ ) квартиль. 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  $P$ .

В биоптатах легочной ткани при иммуногистохимическом исследовании с окраской на  $\alpha$ -гладкомышечный актин (SMA) оценивали количество миофибробластов в каждом из 10 репрезентативных полей зрения микроскопа при увеличении ( $\times 400$ ) и рассчитывали медиану числа SMA-позитивных клеток у каждого пациента. Результат выражали в баллах, согласно следующему правилу: 0 баллов - отсутствие экспрессии SMA, 1 балл - наличие от 1 до 15 SMA-позитивных клеток в легочном интерстиции, 2 балла - наличие от 16 до 50 SMA-позитивных клеток или образование их одиночных скоплений, 3 балла – наличие более 50 SMA-позитивных клеток или их множественные скопления.

**Статистический анализ полученных данных.** Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и включала методы дискриптивной статистики и дисперсионного анализа. 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 (тест Scheffe для параметрических данных либо Kruskal-Wallis ANOVA для непараметрических данных). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0.05$ .

При сравнении параметрических данных до и после лечения достоверность  $p$  рассчитывали с помощью  $t$ -теста для связанных выборок, для непараметрических данных использовали тест Wilcoxon для связанных выборок, а также тест Friedman ANOVA. Для анализа качественных признаков до и после лечения применяли тест McNemar. 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.

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

**Характеристика больных.** Всего нами наблюдалось 187 больных саркоидозом, из них 71 мужчин и 116 женщин в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст  $46.5 \pm 12.1$  лет). 14 больных курили на момент обследования, 28 пациентов курили в прошлом. В 79 случаях (42.2%) заболевание протекало бессимптомно и было обнаружено при плановом рентгенологическом обследовании. У 64 больных (34.2%) выявлялись неспецифические симптомы болезни: слабость, непродуктивный кашель, одышка при нагрузке, умеренные болевые ощущения в грудной клетке, снижение массы тела. Синдром Лефгрена был диагностирован у 44 пациентов (23.5%).

Диагноз саркоидоза был морфологически верифицирован при помощи фибробронхоскопической ТББ в 69 случаях и у 48 пациентов – при открытой биопсии или ВАТБ легкого либо внутригрудного лимфоузла; в 4 случаях проводилась биопсия кожных очагов, а 3 больным - биопсия надключичного лимфоузла. У 39 пациентов с высокоспецифичным для саркоидоза синдромом Лефгрена инвазивное обследование не проводилось; течение заболевания характеризовалось исчезновением клинических проявлений в течение 4 месяцев и нормализацией рентгенологической картины в течение 2 летнего срока наблюдения. В 24 случаях неинформативной ТББ легочной ткани диагноз саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов был установлен на

основании типичной рентгенологической картины при отсутствии признаков профессионального или опухолевого заболевания. Прослеженный в течение 2 лет катамнез болезни позволил убедиться в доброкачественном ее течении и подтвердил диагноз. Для дальнейшего исследования мы использовали данные только 113 пациентов с морфологически верифицированным саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов; из них I-я рентгенологическая стадия болезни выявлялась у 39 (34.5%) больных, II-я и III-я стадии - у 57 (50.5%) и 17 (15.0%) пациентов, соответственно.

### **Разработка метода оценки компьютернотомографических проявлений саркоидоза органов дыхания**

При анализе результатов экспертной оценки КТ проявлений саркоидоза легких у 15 больных с морфологически верифицированным диагнозом оказалось, что совпадение мнений трех независимых специалистов по рентген-компьютерной диагностике было наименьшим при оценке узелковых затемнений ( $W=0.04$ ,  $p=0.5$ ) и утолщений перибронховаскулярного интерстиция ( $W=0.18$ ,  $p=0.07$ ). В парах экспертов мнения считали несовпадающими при различии более чем на 3 балла по одному паттерну) (Таблица 1).

Таблица 1.

Согласованность мнений в парах экспертов при балльной оценке КТ паттернов

КТ паттерн		Пары экспертов			Оценка согласованности мнений
		1-2	2-3	1-3	
Узелковые затемнения	% 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	

Таблица 1 (продолжение).

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	хорошая 1-3 и 2-3; недостаточная 1-2
	Каппа	0.75	0.82	0.167	
	p	0.0001	0.00002	0.5	
Нарушение архитектоники	% согласия	73.3	80	60	хорошая 1-2 и 2-3; недостаточная 1-3
	Каппа	0.59	0.76	0.49	
	p	0.002	0.00008	0.01	
«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 перибронховаскулярного интерстиция	% согласия	53.3	86.7	73.3	хорошая 1-3 и 2-3; недостаточная 1-2
	Каппа	0.75	0.82	0.167	
	p	0.0001	0.00002	0.5	
Нарушение архитектоники	% согласия	73.3	80	60	хорошая 1-2 и 2-3; недостаточная 1-3
	Каппа	0.59	0.76	0.49	
	p	0.002	0.00008	0.01	

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.

Кроме того, мы сравнивали динамику «пневматизации» легочной паренхимы (показателя автоматизированной оценки ее оптической плотности) и данных экспертной

оценки изменений в легочной ткани на КТ у 28 пациентов, из которых 17 страдали саркоидозом, а 11 - НСИП. По результатам экспертной оценки положительная динамика заболевания наблюдалась у 16 больных (в 10 случаях саркоидоза и у 6 пациентов с НСИП), а отрицательная динамика – у 12 больных (в 4 случаях саркоидоза и у 12 пациентов с НСИП). Данные экспертной оценки соответствовали динамике клинических симптомов и функциональных проявлений болезни, тогда как показатель «пневматизации» достоверно изменялся только при уменьшении или исчезновении патологической симптоматики на КТ. При прогрессировании рентгенологических признаков заболеваний достоверной динамики этого параметра не наблюдалось. В этих случаях также отсутствовала связь показателя «пневматизации» с динамикой функциональных параметров и клиническими симптомами (Таблица 2).

Таблица 2.

Динамика функциональных параметров и показателя «пневматизации» легочной паренхимы через 1-3 года у больных саркоидозом и НСИП

Параметры	Прогрессирование изменений легочной паренхимы на КТ (n=12)		Регресс изменений легочной паренхимы на КТ (n=16)	
	исходно	Через 1-3 года	исходно	Через 1-3 года
ОФВ1 (%Д)	80.2±12.1	80.4±9.7	76.7±27.0	78.8±27.0
ФЖЕЛ (%Д)	80.8±13.0	82.0±11.9	81.2±18.9	85.4±16.8
ООЛ (%Д)	86.2±10.1	81.6±9.1	80.9±17.6	82.6±19.4
Dlco (%Д)	62.0±13.7	53.2±16.0 *	62.1±19.2	63.2±18.9
Pneumo (%)	74.2±12.6	80.8±7.7	72.6±22.1	85.5±11.5 *

Примечание к таблице: Pнеumo - «пневматизация» легочной паренхимы; \*p<0.05 в сравнении со значением параметра при исходном исследовании

Таким образом, надежность визуальной оценки результатов КТ легких превосходит возможности автоматизированного анализа изменений легочного рисунка, особенно в случае прогрессирования заболевания. Принимая во внимание различия в интерпретации данных КТ при диффузном поражении легочного интерстиция, с целью повышения достоверности результатов оценка изменений на КТ должна осуществляться одним и тем же специалистом-рентгенологом. Обязательным условием при этом должна быть регистрация результатов исследования на электронном носителе.

### Оценка активности воспалительного процесса по уровню лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и неоптерина крови при саркоидозе легких

С целью оценки активности воспалительного процесса проводили общепринятый анализ количества лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) и уровня неоптерина плазмы крови у 111 больных морфологически верифицированным саркоидозом легких и 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, у 57 пациентов -II-й, а в 15 случаях - III-й стадии. Результаты исследования сопоставляли со значениями функциональных параметров дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ООЛ, D1со, выраженных в процентах должной величины), а также с рентгенологической стадией болезни и данными балльной оценки отдельных рентгенологических паттернов.

Оказалось, что значение лимфоцитоза жБАЛ не зависело от рентгенологической стадии болезни. Вместе с тем выявлялась достоверная положительная корреляционная зависимость этого показателя с неоптеринем плазмы крови ( $r=0.26$ ,  $p=0.027$ ) и выраженностью паттерна «матового стекла» на КТ ( $r=0.21$ ,  $p=0.022$ ). Однако у больных со II-ой рентгенологической стадией саркоидоза в 12 случаях из 28 (43%) показатели лимфоцитоза жБАЛ, взятых одновременно из разных сегментов легких, существенно отличались, что свидетельствует о выраженной неоднородности воспалительных изменений в легочной ткани (Рисунок 1).

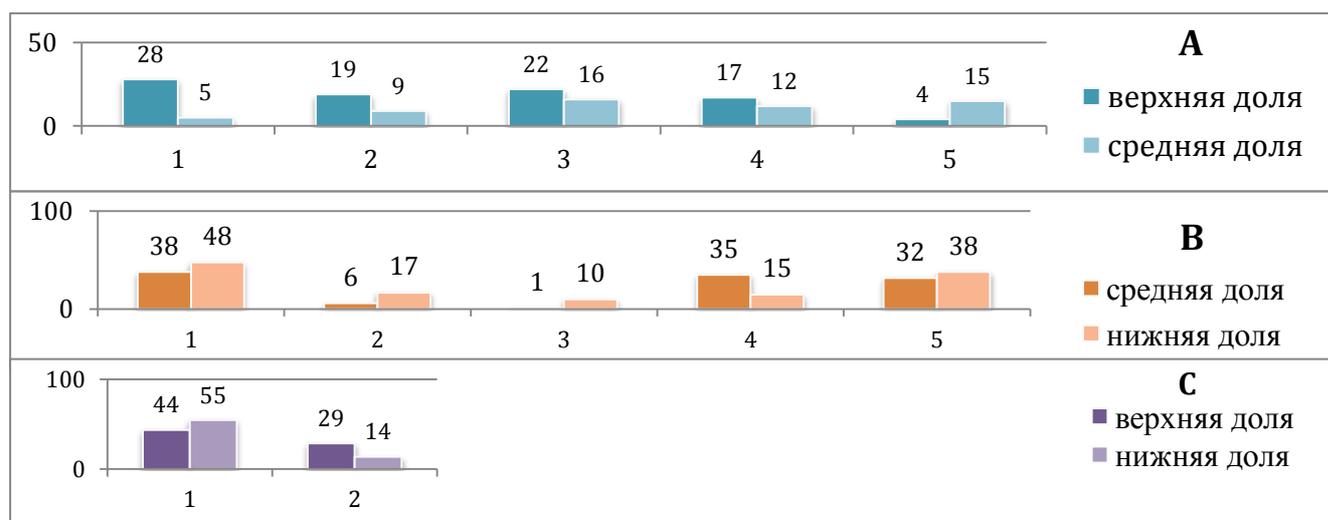


Рисунок 1. Относительное количество лимфоцитов (% от числа всех клеток) в цитограммах жБАЛ из верхней и средней (А), средней и нижней (В) и верхней и нижней (С) долей правого легкого при саркоидозе

В части случаев изменения цитограммы жБАЛ не соответствовали локализации и степени выраженности патологии легочной паренхимы на КТ. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной надежности показателя лимфоцитоза жБАЛ в оценке активности саркоидоза, что препятствует его использованию для контроля за течением заболевания.

Уровень неоптерина крови оказался связанным с рентгенологической стадией болезни: в сравнении с больными I-й стадии появление изменений в легочной паренхиме сопровождалось достоверным повышением этого показателя (9.0 [7.0-14.4] и 16.0 [11.5-22.3] ммоль/л, соответственно,  $p=0.01$ ), что объясняется увеличением количества эпителиоидноклеточных гранул в легочной ткани. Однако, уровень неоптерина не всегда отражал активности заболевания. Так при III стадии саркоидоза у 6 из 15 пациентов (40%) с нормальными значениями неоптерина крови выявлялись признаки прогрессирования рентгенологических проявлений болезни, субфебрилитет, артралгии и снижение массы тела.

### **Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов**

Для разработки алгоритма прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов использовались данные обследования 113 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом. Учитываемыми параметрами были возраст пациента в начале болезни, характер дебюта заболевания, наличие и продолжительность признаков воспалительной активности, кашель, одышка, физикальные симптомы, профмаршрут, анамнез курения, морфологические изменения межальвеолярных перегородок в биоптате легочной ткани, цитограмма жБАЛ, неоптерин плазмы крови, уровень лимфоцитов периферической крови, функциональные параметры дыхания, рентгенологическая стадия болезни и балльная характеристика КТ-паттернов.

После начального обследования пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выбранной тактики их ведения. 36 пациентов 1 группы (31.9%) получали преднизолон в суточной дозе 0.3-0.4 мг/кг в течение 2-4 месяцев с последующим приемом поддерживающей дозы (10-12.5 мг/сутки) до одного года. 21 больной 2 группы (18.6%) получали плаквенил в суточной дозе 400 мг в течение года. В 3 группу наблюдения вошли 56 больных (49.5%) лечение которым не проводилось.

Терапевтическая тактика у каждого пациента определялась лечащим врачом-пульмонологом. В 1 группе преобладали больные с признаками активности текущего воспаления: уровень неоптерина у них был достоверно выше, чем в 3 группе ( $p=0.003$ ) и недостоверно выше, чем во 2 группе ( $p=0.11$ ). 3 группу отличало большее количество пациентов с I стадией саркоидоза (46.4%), тогда как в остальных двух группах преобладала II стадия (66.7 и 52.4% в 1 и 2 группах, соответственно). Кроме того, у больных 3 группы достоверно реже имело место прогрессирование рентгенологической симптоматики в предшествующие три месяца перед исследованием ( $p=0.039$ ). Оценка динамики заболевания у больных разных групп проводилась через 1 год от начала исследования, а еще спустя 3 года, в течение которых все пациенты какой-либо противовоспалительной терапии не получали, анализировался отдаленный результат.

Лечение преднизолоном в течение года привело к выздоровлению 12 из 36 больных (33.3%), а терапия плаквенилом - 3 из 21 пациентов (14.3%) (различие достоверно,  $p=0.026$ ). За последующие 3 года количество выздоровевших больных в 1 группе увеличилось до 15, а во 2 группе – до 7 человек, что нивелировало различие частоты выздоровления между этими группами к концу исследования. Наилучший исход болезни наблюдался в 3 группе: в течение первого года выздоровели 31 из 56 больных (55.4%), а за последующие 3 года - еще 6 пациентов.

К концу исследования у 42 больных (37.2%) сохранялись стойкие рентгенологические и функциональные проявления саркоидоза; наиболее часто – во 2 группе (у 11 пациентов), а в 11 случаях отмечалось прогрессирование заболевания, причем достоверно чаще (8 больных) в 1 группе (Рисунок 2).

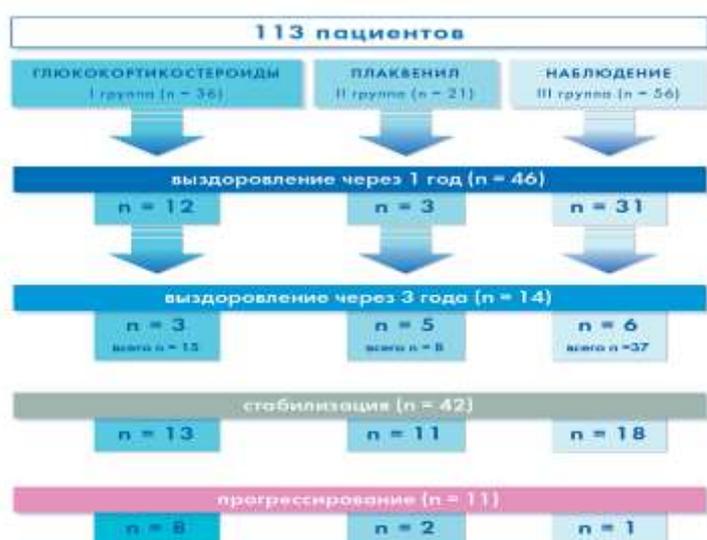


Рисунок 2. Исходы саркоидоза

Таким образом, среди пациентов 3 группы, которым было решено не проводить противовоспалительную терапию, оказались и больные с неблагоприятным исходом: в 18 случаях наблюдалась стабилизация заболевания без признаков прогрессирования, а у одного больного со II стадией саркоидоза отмечалось дальнейшее его прогрессирование. Этому пациента отличало наличие на КТ распространенных узелковых затемнений (4 балла), зон «матового стекла» (2 балла), септальных ретикулярных затемнений (1 балл) и утолщений перибронховаскулярного интерстиция (1 балл), а также снижение  $Dlco$  (76% должной).

Наличие одышки почти в 3 раза (высокодостоверно,  $p=0.0004$ ) снижало вероятность выздоровления пациентов. Так, из 74 больных без одышки выздоровели 49 (66.2%), в то время как из 39 больных с одышкой выздоровление наступило только в 11 случаях (28.2%). Прогрессирование болезни в отсутствие одышки имело место только в 5.4% случаев, тогда как при наличии одышки - в 17.9% случаев. Таким образом, появление одышки не только свидетельствует о тяжести болезни, но и ухудшает ее прогноз.

Достоверное влияние на исход саркоидоза оказывали его рентгенологические характеристики. При I стадии саркоидоза выздоровление наблюдалось достоверно чаще (69% случаев -  $p=0.0001$ ), чем при II и III стадиях (26% и 27% случаев, соответственно). В то же время исход болезни определялся выраженностью отдельных КТ паттернов. Интенсивность узелковых затемнений более 2 баллов снижала частоту выздоровления в 3 раза ( $p=0.0002$ ). В 93% случаев неблагоприятного прогноза заболевания отмечались ретикулярные затемнения на исходной КТ более 2 баллов. Затемнения по типу «матового стекла» более 6 баллов, либо периферические консолидации более 2 баллов, либо нарушения легочной архитектоники любой степени выраженности наблюдались у большинства больных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Наиболее стойкими были нарушения легочной архитектоники и ретикулярные затемнения.

При прогрессировании заболевания наиболее значимыми параметрами оказались одышка, изменения легочной паренхимы на КТ и функциональные нарушения, достоверно отличавшие этих больных от выздоровевших пациентов (Таблица 3).

Таблица 3.

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

Исходные параметры		Выздоровле- ние, n (%)	Прогресси- рование, 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 %)	
ОФВ1	снижение	12 (30.1)	6 (15.4%)	0.025
	норма	48 (64.9%)	5 (6.8%)	
ФЖЕЛ	снижение	12 (34.3%)	5 (14.3%)	0.027
	норма	48 (61.5%)	6 (7.7%)	
ООЛ	отклонение	10 (35.7%)	6 (21.4%)	0.047
	норма	50 (58.8%)	5 (5.9 %)	
Параметры, полученные через 1 год				
Внутригрудная лимфаденопатия 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%)	

Таблица 3 (продолжение).

“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%)	
ОФВ1	снижение	8 (28.6%)	4 (14.3%)	0.011
	норма	52 (61.2%)	7 (8.24%)	
ФЖЕЛ	снижение	7 (29.2%)	4 (16.7%)	0.027
	норма	53 (59.6%)	7 (7.9%)	
Dlco	снижение	35 (49.3%)	10 (12.7%)	0.013
	норма	25 (73.5%)	1 (2.9%)	

По результатам факторного анализа Dlco оказался наиболее значимым для прогноза параметром (Dlco beta=0.542). Анализируя влияния отдельных факторов и их сочетаний на исход саркоидоза, мы оценили их прогностическую силу (весовой коэффициент) и создали «решающее правило» для вычисления прогноза заболевания. С целью повышения его точности была произведена перегруппировка пациентов на два класса: класс выздоровевших и невыздоровевших (Таблица 4).

Таблица 4.

«Решающее правило» прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов

Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персисти- рования (W1)	выздоров- ления (W2)
Исходные характеристики			
Р-стадия	I стадия – код 1; II, III стадии – код 2	3.3975	4.2061
ОФВ1	(норма - код 1, ниже нормы - код 0)	0.4049	5.6438
ФЖЕЛ	(норма - код 1, ниже нормы - код 0)	2.3595	-1.7089

Таблица 4 (продолжение).

Dlco	(норма - код 1, ниже нормы - код 0)	7.1160	3.7526
ООЛ	(норма - код 1, отклонение от нормы - код 0)	5.9676	4.9240
одышка	(есть - код 1, нет-код 0)	8.5395	5.0957
КТ: узелковые затемнения	(есть - код 1, нет-код 0)	2.5981	5.0957
КТ: «матовое стекло»	(более 1 балла – код 1, нет или 1 балл - код 0)	7.1090	2.8358
КТ: консолидации	(есть – код 1, нет - код 0)	9.0964	5.4755
КТ: ретикулярные затемнения	(есть – код 1, нет - код 0)	1.4779	1.4514
КТ: нарушение архитектоники	(есть – код 1, нет - код 0)	10.6714	12.3677
КТ: утолщения перибронховаскулярного интерстиция	(есть – код 1, нет - код 0)	0.4464	- 3.3949
Характеристики через 1 год			
ОФВ1	(норма – код 1, ниже нормы - код 0)	-0.5477	-0.3472
ФЖЕЛ	(норма – код 1, ниже нормы - код 0)	2.6946	5.4595
Dlco	(норма – код 1, ниже нормы - код 0)	- 1.4693	0.2978
КТ: узелковые затемнения	(есть – код 1, 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 – код 1, нет – код 0)	-2.0036	-0.2509
КТ: ретикулярные затемнения	(есть – код 1, нет - код 0)	-2.7621	-3.9212
КТ: утолщения перибронховаскулярного интерстиция	(есть - код1, нет - код 0)	-4.5370	2.9895
КТ: нарушение архитектоники	(есть – код 1, нет - код 0)	-10.1110	-16.7205
КТ: увеличенные внутригрудные лимфоузлы	(есть – код 1, нет - код 0)	-1.9029	-3.3302
Константа		-21.7451	-13.7009
Сумма		S1	S2

Тестирование алгоритма на массиве больных показало, что исход болезни прогнозируется с высокой точностью: 94.5%. Прогноз заболевания, хотя и с меньшей точностью (87.8%), 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. Весовые коэффициенты остальных признаков при этом меняются (Таблица 5).

Таблица 5.

«Решающее правило» прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов при использовании только исходных данных

Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персисти- рования	выздоров- ления
		W1	W2
Р-стадия	I стадия – код 1; II, III стадии – код 2	3.98	3.67
планирование лечения ГКС	(планируется - код 1, не планируется - 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
Dlco 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 перибронхо- васкулярного интерстиция	(есть-код1, нет-код 0)	1.22	0.33
Константа		-20.55	-17.85
Сумма		S1	S2

Для составления прогноза с использованием таблицы «решающего правила» значение кода каждого признака умножается на весовой коэффициент W1 и W2. К

суммам полученных величин прибавляются константы для класса персистирования и выздоровления, после чего S1 и S2 сравниваются между собой. Чем больше различие между S1 и S2, тем выше вероятность определенного исхода заболевания: преобладание S2 предопределяет вероятность выздоровления, а превышение S1 над S2 - персистирования саркоидоза в течение ближайших 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.

Применять прогностический алгоритм в ряде случаев не нужно, в частности, при синдроме Лефгрена. Синдром Лефгрена характеризуется благоприятным исходом: выздоровление наступило у 89% больных ( $p=0.007$ ). При субклиническом или малосимптомном течении болезни прогноз становится неопределенным (Рисунок 3).

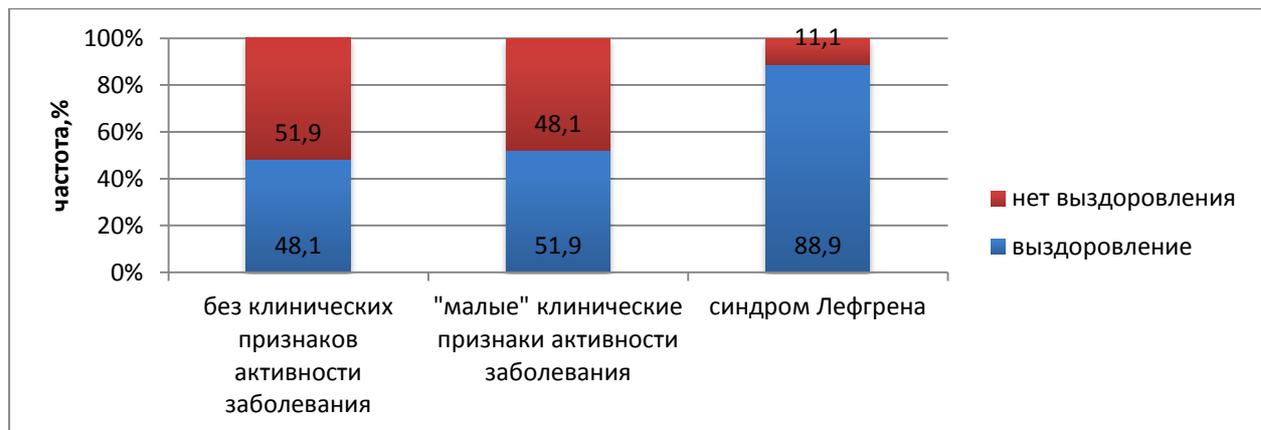


Рисунок 3. Частота (в %) выздоровления в зависимости от исходных признаков активности саркоидоза

Среди больных с I рентгенологической стадией саркоидоза в отсутствие узелковых затемнений в легочной ткани на КТ прогноз заболевания тоже благоприятный: 85% этих больных выздоровели вне зависимости от проводимой терапии. К ним также не нужно применять прогностический алгоритм. В остальных случаях следует использовать «решающее правило». При использовании результатов динамического наблюдения за пациентом точность прогноза возрастает, поскольку в прогностический алгоритм включаются дополнительные параметры, отражающие динамику болезни. Такой подход

согласуется с принятой в настоящее время тактикой ведения большинства случаев саркоидоза органов дыхания: решение о выборе медикаментозной терапии и ее необходимости при первичной диагностике этого заболевания принимается только после определенного периода наблюдения.

### **Морфофункциональные характеристики циркулирующих моноцитов при саркоидозе**

Морфофункциональные характеристики моноцитов периферической крови изучались у 52 больных саркоидозом методом лазерной КФМ (Рисунок 4).

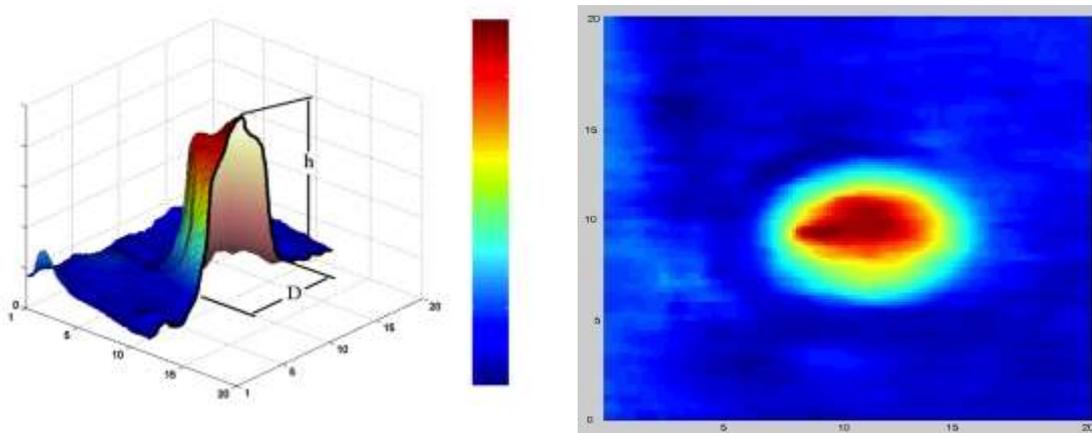


Рисунок 4. Слева: трехмерное изображение «фазово-интерференционного образа» моноцита, полученное при помощи лазерной КФМ (D- фазовый диаметр, h - фазовая высота клетки). Справа: проекция «фазово-интерференционного образа» моноцита на горизонтальную плоскость. Разные цвета соответствуют определенной величине фазовой высоты

По сравнению с моноцитами здоровых доноров (n=20) моноциты больных саркоидозом (n=52) достоверно отличались меньшими фазовыми размерами: диаметром ( $8.8 \pm 0.9$  и  $9.5 \pm 0.4$  мкм, соответственно,  $p < 0.0001$ ), периметром ( $25.6 \pm 2.6$  и  $27.8 \pm 1.3$  мкм, соответственно,  $p < 0.0001$ ) и площадью ( $46.3 \pm 8.9$  и  $52.4 \pm 4.2$  мкм<sup>2</sup>, соответственно,  $p < 0.0001$ ).

Корреляционный анализ полученных данных показал, что у больных саркоидозом имелась достоверная положительная корреляционная 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 ( $r=0.54$ ,  $p=0.0006$ ). Пациентов с признаками активности воспалительного

процесса от больных без признаков воспаления 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 достоверно меньшая фазовая высота циркулирующих моноцитов ( $2.1 \pm 0.3$  и  $2.3 \pm 0.3$ , соответственно,  $p < 0.01$ ), что позволяет использовать данную морфофункциональную характеристику клеток для оценки активности воспаления при саркоидозе (Рисунок 5).

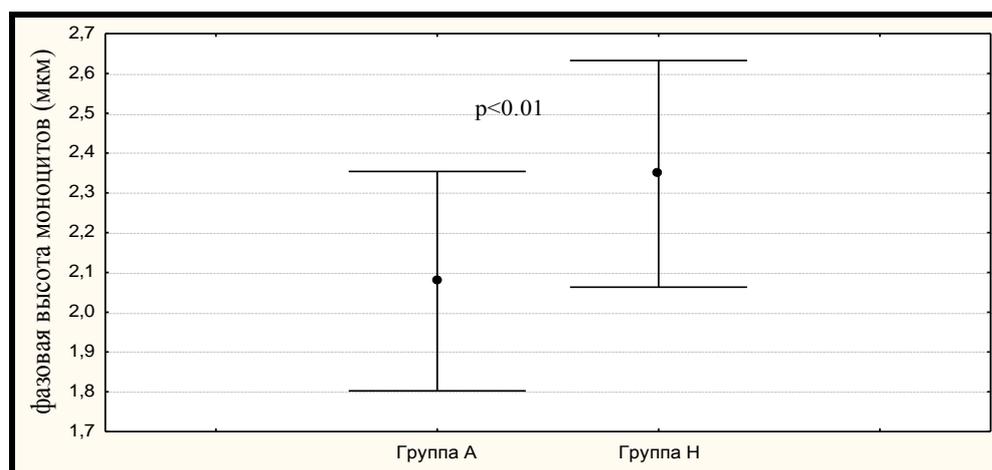


Рисунок 5. Фазовая высота (мкм) циркулирующих моноцитов больных саркоидозом с наличием (группа А) и отсутствием (группа Н) признаков воспалительной активности заболевания

При этом у пациентов группы А 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,  $p < 0.003$ ).

Морфофункциональное состояние моноцитов изучалось у 25 больных 1 группы, которым проводилась терапия системными ГКС в течение года. У 18 из них проявления болезни исчезли к концу срока лечения (стероидчувствительные больные), тогда как у 7 пациентов сохранялись рентгенологические и функциональные симптомы саркоидоза, что трактовалось нами как гормонорезистентность. У этих больных, наряду с исследованием исходных характеристик, оценивалась динамика фазовых параметров моноцитов после их инкубации *in vitro* с преднизолоном в концентрации  $10^{-4}$  ммоль/л в течение 1 часа.

Анализ полученных результатов показал, что благоприятный результат лечения ассоциируется с большими исходными значениями фазового диаметра, фазового периметра и фазовой площади моноцитов (Таблица 6).

Таблица 6.

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

Морфофункциональные 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: \* -  $p < 0.02$

Исследование динамики фазовых параметров моноцитов после их инкубации с преднизолоном *in vitro* показало достоверное увеличение фазовой высоты клеток у стероидчувствительных больных (значения фазовой высоты до и после инкубации составили 1.97±0.09 и 2.1±0.13 мкм, соответственно,  $p < 0.03$ ), тогда как у резистентных пациентов существенных изменений какого-либо морфофункционального параметра не наблюдалось. Полученные данные подтверждают концепцию связи гормонорезистентности при саркоидозе с низкой чувствительностью клеток моноцитарно-макрофагальной системы к стероидам и открывают перспективы предварительной лабораторной оценки эффективности терапии ГКС при этом заболевании.

#### **Оценка спектра цитокинов крови у больных саркоидозом**

Цитокиновый профиль периферической крови исследовали у 41 больного с морфологически верифицированным саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов без сопутствующих заболеваний. У 22 больных (группа А) отмечались признаки активного течения саркоидоза в виде нарастания рентгенологических проявлений болезни в течение предшествующих трех и более месяцев, субфебрилитета, снижения массы тела, повышения уровня неоптерина плазмы крови. У 19 больных (группа Н) признаки активности саркоидоза отсутствовали.

В отличие от группы Н, в группе А выявлялось достоверное повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , то есть провоспалительных цитокинов, синтезируемых

преимущественно Th-1 клетками. Уровень ИЛ-4, относящегося к Th-2 спектру цитокинов, между группами достоверно не различался, но соотношение ИЛ4/ИЛ-2 было значительно ниже в группе А (Таблица 7).

Таблица 7.

## Цитокины в крови больных саркоидозом до назначения ГК

Параметр	Группа А, n=22	Группа Н, n=19
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,  $p < 0.05$ ; результаты для индекса ИЛ-4/ИЛ-2 представлены в виде  $M \pm m$  (%), для остальных показателей - в виде Me (Q25-Q75) пг/мл

У 13 больных саркоидозом с признаками воспалительной активности значительное улучшение клинико-рентгенологических проявлений заболевания на фоне терапии ГКС сочеталась с достоверным снижением уровней провоспалительных цитокинов в крови (Таблица 8).

Таблица 8.

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

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±41.1	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- $\alpha$  - фактор некроза опухоли альфа; \* - значимое различие с исходными значениями,  $p < 0.05$ ; результаты для индекса ИЛ-4/ИЛ-2 представлены в виде  $M \pm m$  (%), для остальных показателей в виде  $Me$  (Q25-Q75) пг/мл

Полученные данные свидетельствуют об активации Th-1 типа клеток при саркоидном воспалении.

Для оценки влияния цитокинового профиля на формирование легочного фиброза при саркоидозе проводилось сравнительное исследование уровней цитокинов Th-2 и Th-1 профилей у больных с признаками фиброза легких на КТ в виде нарушения легочной архитектоники, ретикулярных затемнений и зон «матового стекла» грубой текстуры ( $n=15$ ), а также пациентов без КТ-паттернов фиброза ( $n=26$ ). Наличие легочного фиброза сочеталось со значительным исходным повышением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 ( $326.4 \pm 122.6\%$  против  $88.2 \pm 28.6\%$ ,  $p=0.002$ ) (Рисунок 6).

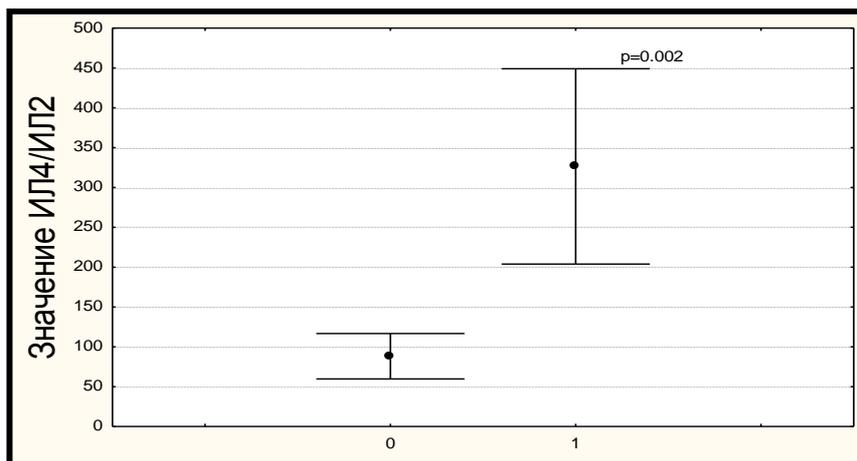


Рисунок 6. Индекс ИЛ-4/ИЛ-2 у больных с признаками выраженного легочного фиброза (1) и пациентов с нефиброзными изменениями в легочной паренхиме (0); ( $M \pm m$ , %)

Повышение активности Th-2 клеток у больных саркоидозом с формированием легочного фиброза подтверждают результаты оценки расширенного спектра цитокинов методом мультиплексного анализа. Фиброзные изменения на КТ сочетались со значительным повышением уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 относящихся к Th-2 спектру цитокинов. Наряду с этим выявлялось достоверное снижение синтезируемых преимущественно Th-1 типом клеток гамма-интерферона и ИЛ-8, а также антагониста рецепторов к ИЛ-1 (ИЛ-1ra) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 в плазме крови (Таблица 9).

Таблица 9.

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

Цитокины	Больные с рентгенологическими признаками легочного фиброза (n=9)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-1 $\beta$	114.1 (106.9; 155.1)□*	4.07 (2.61; 7.57)
ИЛ-1ra	55.03 (46.1; 63.3)□*	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)□*	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)*□	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)□*	48.59 (22.26; 248.53)
МБВ-1b	47.93 (44.96; 51.53)*□	66.05 (49.36; 153.31)
ТФР bb	15199.31 (7966.74; 30173.13)	26024.51 (5854.75; 93646.95)
ВЭФР	114.115 (106.86; 155.1)	205.56 (63.85; 2887.44)

Примечание 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, \* - достоверное различие по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0.05$ ); результаты представлены в виде Ме (Q25; Q75) пг/мл

Полученные результаты согласуются с концепцией влияния изменения цитокинового баланса на развитие фиброза в легочной ткани, согласно которой появление легочного фиброза связано с возрастанием функциональной активности Th-2

клеток при снижении уровня Th-1 спектра цитокинов (Semenzato G., 2005). Таким образом, повышение индекса ИЛ-4/ИЛ-2 у больных саркоидозом свидетельствует о развитии легочного фиброза, предопределяя неблагоприятное течение заболевания. Возрастание уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в крови при одновременном снижении концентрации ИЛ-1ra (специфического антагониста рецепторов к ИЛ-1) у больных с легочным фиброзом свидетельствует о сохранении провоспалительной активности моноцитов и макрофагов и может служить основанием для проведения глюкокортикостероидной терапии у этой категории пациентов.

### **Прогностическое значение дополнительных морфологических исследований легочной ткани у больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией**

Кроме решения диагностических задач при морфологическом исследовании выполнялся ряд дополнительных исследований. Оценка толщины стенок легочных артерий малого калибра в биоптатах легочной ткани проводилась для выявления присущего легочной гипертензии ремоделирования сосудистого русла у 16 больных саркоидозом и 10 пациентов с НСИП. У пациентов с саркоидозом она была достоверно меньше ( $p < 0.04$ ); при этом наиболее значимое различие определялось по максимальному значению параметра Р ( $P_{max}$ ). Больные НСИП с признаками легочного фиброза на КТ и без фиброзных изменений по этому параметру не различались (Рисунок 7).

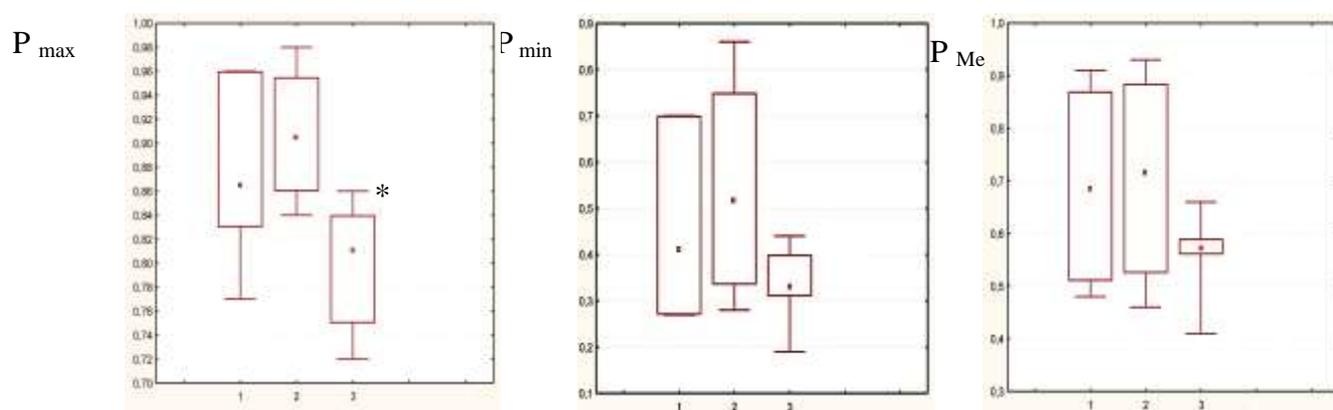


Рисунок 7. Значения параметра Р у больных НСИП и саркоидозом: 1- больные НСИП без признаков легочного фиброза на КТ (n=4); 2- больные НСИП с признаками легочного фиброза на КТ (n=6); 3- больные саркоидозом (n=16); \* - $p < 0.04$

В биоптатах легочной ткани больных НСИП выявлялось значительно больше сосудов с величиной параметра  $P \geq 0.7$ , а при саркоидозе преобладали микрососуды со значениями  $P$  в интервале от 0.3 до 0.7. У 80% больных НСИП более половины сосудов имели значения  $P \geq 0.7$ , тогда как при саркоидозе количество таких сосудов не превышало 36.8%. Полученные данные указывают на отсутствие признаков ремоделирования легочного сосудистого русла у больных саркоидозом в отличие от пациентов с НСИП. Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь между  $P_{\max}$  и степенью легочного фиброза, выраженной в баллах по шкале Ashcroft ( $r=0.5$ ,  $p<0.04$ ), а также между  $P_{\max}$  и интенсивностью экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани ( $r=0.48$ ,  $p<0.04$ ).

Резистентные к ГКС больные саркоидозом ( $n=6$ ) отличались от стероидчувствительных пациентов ( $n=10$ ) большей величиной экспрессии SMA ( $2.4 \pm 0.79$  и  $1.1 \pm 0.32$  баллов, соответственно,  $p<0.001$ ). Кроме того, у стероидрезистентных больных окрашивание ткани на SMA выявляло наличие миофибробластов не только по периферии саркоидных гранул, но и в межальвеолярных перегородках (Рисунок 8).

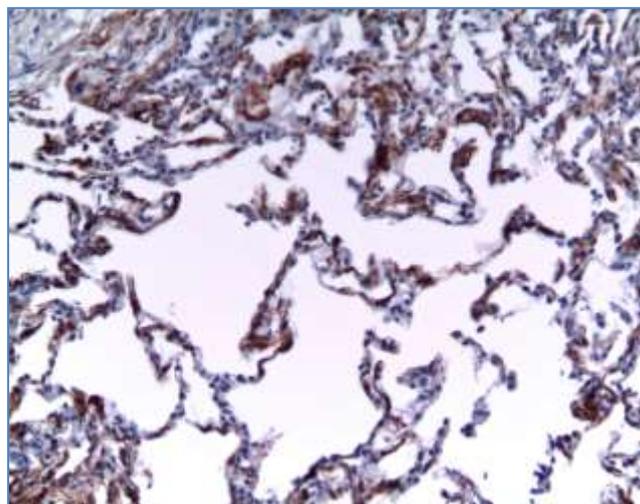


Рисунок 8. Выраженная экспрессия SMA в межальвеолярных перегородках у больной со стероидрезистентным саркоидозом

Несмотря на выявленные различия изменений в легочной паренхиме, значимых отличий по уровню D<sub>iso</sub> между группами резистентных и чувствительных к стероидам больных саркоидозом не было. Полученные результаты позволяют рекомендовать

определение SMA в комплексе морфологических исследований биоптатов легочной ткани при саркоидозе как важного прогностического параметра.

### Оценка информативности и переносимости различных способов биопсии при саркоидозе легких и внутригрудных лимфоузлов

Нами были изучены результаты трансбронхиальной биопсии легочной ткани 187 больных с I, II и III рентгенологическими стадиями саркоидоза. В 135 случаях область биопсии выбиралась по результатам КТ грудной клетки: предпочтение отдавалось сегментам с наибольшим количеством мелкоочаговых затемнений при отсутствии в них признаков легочного фиброза.

При морфологическом исследовании типичные саркоидные гранулемы в полученных биоптатах были выявлены всего в 69 случаях, что составило 37% от общего числа пациентов и оказалось необычно низким для этого метода. При этом было установлено, что результативность ТББ не связана с рентгенологической стадией саркоидоза, а зависит от количества взятых биоптатов (Рисунок 9).



Рисунок 9. Результативность трансбронхиальной биопсии у больных саркоидозом легких при различном количестве взятых биоптатов

С увеличением количества биоптатов этот показатель возрастал и становился максимальным при оценке 5 биоптатов (результативность 84.6% у больных со II и III стадиями саркоидоза и 100% у больных с I стадией болезни; общая результативность 90.9%) (Таблица 10).

Таблица 10.

## Результаты трансбронхиальной биопсии у больных саркоидозом

Стадия	Количество биоптатов											
	2			3			4			5		
	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (%)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (%)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (%)	Всего больных	Положительных результатов	Результативность (%)
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

Для оценки переносимости торакотомической, трехпортовой и двухпортовой видеоторакоскопической биопсии легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов сравнивали выраженность одышки и болевых ощущений в послеоперационном периоде у 48 больных саркоидозом и 39 пациентов с различными диффузными интерстициальными заболеваниями легких. Выраженность одышки достоверно увеличивалась после торакотомии и после проведения трехпортовой ВАТБ, в то время как при двухпортовой ВАТБ она практически не изменялась (Таблица 11).

Таблица 11.

## Динамика одышки (в баллах) при различных способах биопсии

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

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

Двухпортовый метод ВАТБ отличался наименьшей интенсивностью болевого синдрома; а выраженность болевого синдрома после трехпортовой ВАТБ была меньше,

чем после торакотомии (5 [4;6] баллов и 6 [5;7] баллов, соответственно,  $p=0.01$ ) (Рисунок 10).

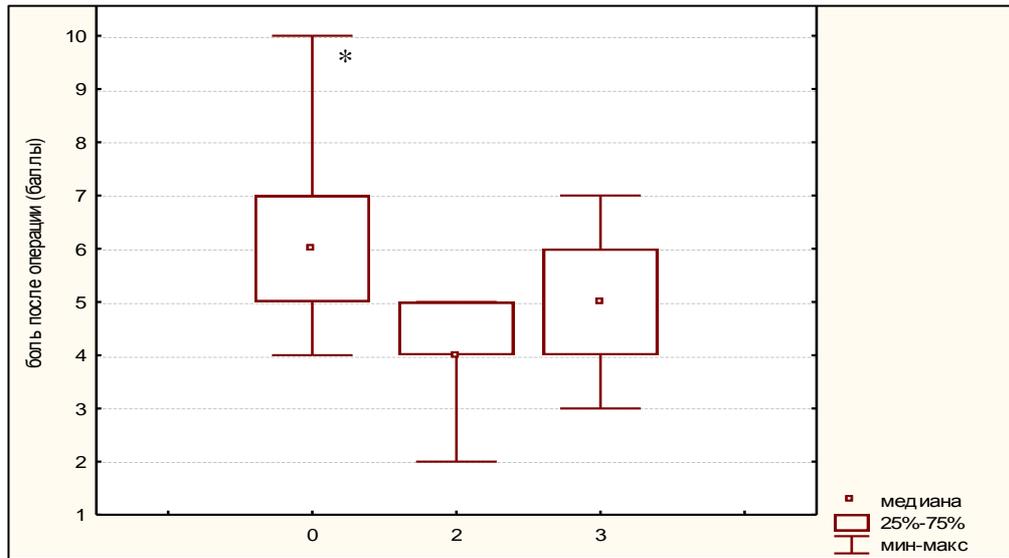


Рисунок 10. Выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после различных способов биопсии (0-после торакотомии, 2- после двухпортовой ВАТБ, 3- после трехпортовой ВАТБ; \*-  $p<0.01$ )

Способ оперативного вмешательства оказывал влияние и на динамику болевого синдрома. Полное исчезновение боли через 3 месяца чаще всего наблюдалось при двухпортовой ВАТБ. Наихудшие результаты динамики болевого синдрома в течение 3 месяцев после операции отмечались после торакотомии.

Таким образом, метод ВАТБ предпочтительнее торакотомической биопсии в диагностике саркоидоза и других диффузных интерстициальных заболеваний легких. При необходимости биопсии внутригрудных лимфоузлов методом выбора становится двухпортовая ВАТБ.

## 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. Мониторирование 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 трансbronхиальной 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, 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 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 нами способ балльной оценки компьютернотомографических паттернов (узелковых затемнений, “матового стекла”, консолидаций, утолщения перибронховаскулярного интерстиция, ретикулярных затемнений и нарушения легочной архитектоники). Динамическое наблюдение должно осуществляться одним и тем же специалистом-рентгенологом; при этом 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Терпигорев С.А.**, Василенко И.А. Метод витальной компьютерной морфометрии в оценке морфофункционального статуса моноцитов периферической крови больных саркоидозом. // Материалы Российского Национального конгресса аллергологов и иммунологов.- М. - 2006. - С. 67.

2. Лезвинская Е.М., Нефедова Е.Д., Снарская Е.С., **Терпигорев С.А.** Особенности сочетанного поражения кожи и органов дыхания при саркоидозе. // Российский журнал кожных и венерических болезней.– 2006. - №5. - С. 44-48.

3. Любченко П.Н., Массарыгин В.В., **Терпигорев С.А.**, Широкова Е.Б., Шумская О.В. Вентиляционные и газообменные функции легких при основных профессиональных и общих легочных заболеваниях. // Терапевтический архив. – 2007. - №12. - С. 65-70.

4. Кузмичев В.А., **Терпигорев С.А.**, Ершова К.И., Черейская Н.К. Возможности трансбронхиальной и видеоторакоскопической биопсии в диагностике саркоидоза. // Материалы медико-фармацевтического конгресса XIV Международной фармацевтической выставки «Аптека 2007». - М.- 2007. - С. 208.

5. Массарыгин В.В., Любченко П.Н., **Терпигорев С.А.** Исследование диффузионной способности легких у больных с различными легочными заболеваниями. // Материалы медико-фармацевтического конгресса XIV Международной фармацевтической выставки «Аптека 2007». – М. - 2007. - С. 215-217.

6. Сташук Г.А., Дуброва С.Э., Черейская Н.К., **Терпигорев С.А.** Лучевые методы ранней диагностики саркоидоза легких. // Сборник материалов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. - 2007. - С. 216.

7. Москалец О.В., Бурдакова Ю.А., **Терпигорев С.А.**, Черейская Н.К. Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при саркоидозе. // Труды VIII Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». - 2007. - М. - С. 221.
8. Ершова К.И., **Терпигорев С.А.**, Кузмичев В.А., Черейская Н.К. Преимущество двухпортовой видеоторакоскопии в биопсии лимфоузлов средостения у больных саркоидозом. // Материалы медико-фармацевтического конгресса XIV Международной фармацевтической выставки «Аптека 2007». – М. - 2007. - С. 208.
9. Сташук Г.А., Дуброва С.Э., Черейская Н.К., **Терпигорев С.А.** Рентгеновская и компьютерная томография в диагностике диффузных заболеваний легких: методические рекомендации для врачей (рентгенологов, терапевтов, хирургов). – М. - 2007. - 26 стр.
10. Ершова К.И., **Терпигорев С.А.**, Эль Зейн Б.А., Кузмичев В.А., Прищепо М.И., Мазурин В.С. Верификация диагноза при саркоидозе. // Сборник трудов XXVIII-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург. - 2008. – С.134.
11. **Терпигорев С.А.**, Василенко И.А., Кастрикина И.С., Эль Зейн Б.А. Оценка морфофункционального статуса моноцитов периферической крови больных саркоидозом методом витальной компьютерной морфометрии. // Сборник материалов I научно-практической конференции «Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты». – М. - 2008. - С. 66-67.
12. Ершова К.И., Мазурин В.С., Прищепо М.И., Кузмичев В.А., **Терпигорев С.А.**, Ахметов М.М., Шабаров В.Л. Применение видеоторакоскопической хирургии в диагностике саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии. - М. - 2008. – С. 274.
13. **Терпигорев С.А.** Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки в диагностике саркоидоза. // Доктор.Ру. - 2008. - №11. - С. 50-53.
14. **Терпигорев С.А.**, Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза. // Клиническая медицина.– 2008. - № 12. – С. 13-18.
15. Ершова К.И., Мазурин В.С., Прищепо М.И., Кузмичев В.А., Ахметов М.М., **Терпигорев С.А.** Трансбронхиальная и видеоторакоскопическая биопсия в диагностике саркоидоза. // Материалы III-го международного хирургического конгресса «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России». - М. - 2008. - С. 148-149.
16. Ершова К.И., Кузмичев В.А., Прищепо М.И., Шабаров В.Л., **Терпигорев С.А.**, Эль Зейн Б.А., Мазурин В.С. Укрепление механического шва с помощью прокладок “Seamguard” при диагностической биопсии легкого. // Материалы XXVIII-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург. - 2008. – С. 182.

17. Молочков В.А., Снарская Е.С., Овсянникова Г.В., Сурикова Н.С., Грознова А.А., **Терпигорев С.А.**, Ковригина А.М. Генерализованный саркоидоз, осложнившийся развитием анапластической CD30 крупноклеточной Т-лимфомы кожи. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2009. – №5. - С. 15-20.
18. **Терпигорев С.А.**, Василенко И.А., Кастрикина И.С., Эль Зейн Б.А. Влияние глюкокортикостероидов на морфометрические параметры моноцитов периферической крови больных саркоидозом. // Материалы II-ой Московской регионарной научно-практической конференции «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты». – М. - 2009. - С. 90-91.
19. **Терпигорев С.А.**, Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологические и компьютернотомографические проявления саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких. // Альманах клинической медицины. – 2009. - №1. - С. 70-77.
20. **Терпигорев С.А.** Саркоидоз органов дыхания (диагностика, дифференциальный диагноз, лечение): пособие для врачей. – М: МОНИКИ, 2009. - 46 стр.
21. Верещагина В.М., Суколина О.Г., Эль Зейн Б.А., **Терпигорев С.А.** Биохимическая оценка активности саркоидоза. // Медицинский алфавит. Больница. – 2010.- №1. – С. 56-57.
22. **Терпигорев С.А.** Дифференциальная диагностика диффузных интерстициальных заболеваний легких // Клиническая медицина. – 2010. - №5. - С. 8-13.
23. **Терпигорев С.А.**, Эль Зейн Б.А., Шабаров В.Л., Ершова К.И. Информативность различных методов биопсии при саркоидозе. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. - №2. - С. 68-72.
24. **Терпигорев С.А.** Малоинвазивные методы диагностики диффузных интерстициальных заболеваний легких. // Терапевтический архив. – 2010. - №4. - С. 74-76.
25. Эль Зейн Б.А., **Терпигорев С.А.** Изменение морфометрических параметров циркулирующих моноцитов при активном течении внутригрудного саркоидоза. // IV Всероссийская научно-практическая конференция «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты». - М. – 2011. - С.96-97.
26. Тычинский В.П., Вишневская Т.В., **Терпигорев С.А.**, Василенко И.А., Метелин В.Б., Иванюта И.В., Гаржиева З.С., Эль Зейн Б.А. Изучение лимфоцитарной активации методом когеррентной фазовой микроскопии. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. - №11. – С. 28-32.
27. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Бурдакова Ю.А., Яздовский В.В., **Терпигорев С.А.** Иммунологические критерии прогноза и течения саркоидозного процесса. // Российский аллергологический журнал. – 2011. - №4. - С. 422-424.

28. Москалец О.В., Чуксина Ю.Ю., **Терпигорев С.А.**, Бурдакова Ю.А., Яздовский В.В. Иммунологические маркеры активности легочного саркоидоза. // Сборник трудов XXI-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Уфа. – 2011. - С. 256-257.
29. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Бурдакова Ю.А., Яздовский В.В., **Терпигорев С.А.** Оценка показателей иммунологической реактивности при саркоидозе органов дыхания. // IV-я Всероссийская научно-практическая конференция «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты». – М. – 2011. - С. 106-108.
30. Ершова К.И., **Терпигорев С.А.**, Эль Зейн Б.А., Мазурин В.С., Кузьмичев В.А., Прищепо М.И., Шабаров В.Л., Ахметов М.М. Оценка результативности биопсии легкого и внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе. // Альманах клинической медицины. – 2012. - №28. - С. 41-47.
31. Чуксина Ю.Ю., Бурдакова Ю.А., Яздовский В.В., **Терпигорев С.А.** Прогностические иммунологические показатели течения саркоидозного процесса. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. - №2. - т.1. - С. 220-221.
32. **Терпигорев С.А.**, Сташук Г.А., Дуброва С.Э., Горенков Р.В., Ершова К.И., Эль Зейн Б.А. Совершенствование методов диагностики и лечения саркоидоза: пособие для врачей. - М: МОНИКИ, - 2011. - 27 стр.
33. **Терпигорев С.А.**, Дуброва С.Э., Сташук Г.А. Интерпретация компьютернотомографической картины при саркоидозе легких. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. - №5. - С. 10-15.
34. Москалец О.В., Чуксина Ю.Ю., Яздовский В.В., **Терпигорев С.А.** Лабораторные маркеры активности саркоидного процесса. // Конференция «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии»: Тезисы докладов. – Кемерово. - 2012 г. - С. 72-73.
35. Эль Зейн Б.А., **Терпигорев С.А.**, Василенко И.А., Метелин В.Б., Беляков В.К. Морфофункциональные характеристики моноцитов периферической крови при саркоидозе. // Иммунология. – 2012. - Т.33. - №6. - С. 322-326.
36. Казанцева И.А., Лищук С.В., Гуревич Л.Е., Бобров М.А., **Терпигорев С.А.** Наблюдение IgG4 – связанной склерозирующей болезни с лимфаденопатией и поражением вилочковой железы. // Архив патологии. – 2012. – Т.74. - №4. - С. 43-45.
37. **Терпигорев С.А.**, Палеев Ф.Н. Прогностические факторы течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. // Альманах клинической медицины. - 2012. - №26. - С. 16-20.
38. **Терпигорев С.А.**, Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблема его классификации. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. - №5. - С. 30-38.

- 39. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Москалец О.В., Чуксина Ю.Ю., Корсакова Н.А.** Вопросы классификации саркоидоза: пособие для врачей. – М: МОНИКИ, – 2013. - 19 стр.
- 40. Терпигорев С.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Яздовский В.В., Москалец О.В., Палеев Ф.Н.** Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких. // Терапевтический архив. – 2013. - №3. - С. 23-27.
- 41. Терпигорев С.А., Пронина В.П., Сташук Г.А., Корсакова Н.А.** Легочная гипертензия у больных саркоидозом: учебное пособие. – М: МОНИКИ, - 2013. - 15 стр.
- 42. Терпигорев С.А., Корсакова Н.А., Палеев Ф.Н., Гуревич Л.Е., Ильченко В.А.** Прогностическое значение морфологического исследования биоптатов легочной ткани больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией. // Альманах клинической медицины. – 2013. - №28. - С. 41-47.
- 43. Терпигорев С.А.** Саркоидоз: учебное пособие. - М: МОНИКИ, – 2013. - 27 стр.

#### ПАТЕНТЫ

- 45.** Патент на изобретение № 2382364. Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами; Василенко И.А., Палеев Н.Р., Тычинский В.П., Вышенская Т.В., Кретушев А.В., **Терпигорев С.А.**, Кастрикина И.С., Эль Зейн Б.А. // - Бюллетень ВАК. - 20. 02. 2010. - №5.
- 46.** Патент на изобретение № 2423701. Способ оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе; Верещагина В.М., **Терпигорев С.А.**, Суколина О.Г. // - Бюллетень ВАК. - 10. 07. 2011. - №19.