

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО САРКОИДОЗА

Берг Е. Е.¹, Кудрявцев И. В.⁵, Кудлай Д. А.^{2,3,4}, Старшинова А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: starshinova_aa@almazovcentre.ru,
starshinova_777@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.02.2024, принята к печати 18.03.2024.

Резюме

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений. Ежегодная заболеваемость колеблется от 1 до 15 на 100 000 населения. В связи с отсутствием специфических клинических проявлений диагностика данного заболевания все еще затруднена. Большая вариабельность клинических проявлений и органов-мишеней, а также сопутствующие заболевания сильно усложняют диагностический поиск и делают саркоидоз диагнозом исключения. В настоящей статье рассмотрен клинический случай пациента с генерализованным саркоидозом, а также проведен обзор и анализ современной литературы по данному вопросу.

На сегодня не существует биомаркеров или их комбинации, которые бы позволили надежно предсказать развитие и распространение патологического процесса. Для наиболее точной диагностики и определения прогноза необходимо существование одного серологического или визуализирующего маркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью.

Ключевые слова: биомаркеры, генерализованный саркоидоз, диагностика, хронический саркоидоз.

Для цитирования: Берг Е.Е., Кудрявцев И.В., Кудлай Д.А. и др. Особенности течения и диагностики хронического саркоидоза. Трансляционная медицина. 2024; 11(1): 6-18. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18. EDN: AFQHOM

FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS OF CHRONIC SARCOIDOSIS

Elizaveta E. Berg¹, Igor V. Kudryavtsev⁵, Dmitry A. Kudlay^{2,3,4},
Anna A. Starshinova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Scientific Research Institute of Experimental Medicine,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna A. Starshinova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

starshinova_aa@almazovcentre.ru,
starshinova_777@mail.ru

Received 26 February 2024; accepted
18 March 2024.

Abstract

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology with a wide range of clinical manifestations. The annual incidence ranges from 1 to 15 per 100,000 population. Due to the lack of specific clinical features, the diagnosis of this disease is still challenging. The significant variability in clinical presentations and target organs, as well as concomitant diseases, greatly complicate the diagnostic search and make sarcoidosis a diagnosis of exclusion. This article discusses a clinical case of a patient with generalized chronic sarcoidosis and provides a review and analysis of the current literature on this issue. At the moment, there is no biomarker or combination of biomarkers that would reliably predict the development and spread of the pathological process.

For the most accurate diagnosis and determination of prognosis, the existence of a single serological or imaging marker with sufficient sensitivity and specificity is necessary.

Key words: biomarkers, chronic sarcoidosis, diagnosis, generalized sarcoidosis.

For citation: Berg EE, Kudryavtsev IV, Kudlay DA, et al. Features of the course and diagnosis of chronic sarcoidosis. Translational Medicine. 2024; 11(1): 6-18. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18. EDN: AFQHOM

Список сокращений: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЖБАЛ — жидкость бронхоальвеолярного лаважа, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за одну секунду, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, сАПФ — сывороточный ангиотензинпревращающий фермент, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии

с широким спектром клинических проявлений и отдаленными последствиями. При саркоидозе диагностируют эпителиоидно-клеточные неказефицированные гранулемы в различных тканях и органах, преимущественно в легких и средостенных лимфоузлах. Хотя механизмы образования гранул становятся все более и более ясными, однако до настоящего времени он остается заболеванием с неизвестной этиологией.

Ежегодная заболеваемость саркоидозом колеблется от 1 до 15 на 100 000 в зависимости от исследуемого региона. Самые низкие показатели в странах Восточной Азии (0,5–1 на 100 000), выше — в Северной Америке и Австралии (5–10) и самые высокие — в странах Северной Европы

(Скандинавии) (11–15) [1]. В Российской Федерации эпидемиология саркоидоза также сильно отличается в зависимости от региона. Согласно анализу публикаций А. А. Визеля, на 2017 год наиболее высокая распространенность наблюдается в Республике Карелия (73 на 100 000) и самая низкая — в Амурской области (8,2 на 100 000) [1].

Саркоидоз чаще встречается у людей моложе 40 лет, пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 25 до 40 лет [2].

Этиология саркоидоза

Существует большая вариабельность органов и систем, пораженных при саркоидозе, что приводит к существенным трудностям в процессе диагностики заболевания. Клиническое течение саркоидоза может быть острым, подострым и хроническим. Разрешение заболевания варьируется от спонтанной ремиссии до инвалидизирующего хронического заболевания. Наиболее серьезными осложнениями являются фиброз легких, почечная недостаточность, поражение сердца, нейросаркоидоз, ознобленная волчанка и потеря зрения из-за заднего увеита [3].

Учитывая, что клинические проявления саркоидоза зачастую неспецифичны, для установления диагноза часто требуется гистологическое исследование гранулем.

Предполагается, что саркоидоз является аутоиммунным заболеванием, а ключевое звено патогенеза — взаимодействие экзогенного или эндогенного антигена с компонентами врожденного иммунитета, такими как макрофаги и дендритные клетки [4]. Несмотря на то, что этиология саркоидоза остается недостаточно изученной, предполагается, что заболевание имеет аутоиммунный генез и инициируется одним или несколькими контактами с антигенами, которые запускают гранулематозный процесс. Триггерными факторами, запускающими неадекватный иммунный ответ, могут быть инфекционный агент, компоненты вакцин и различные неорганические вещества [5].

Хроническое течение саркоидоза

Легкие являются наиболее часто поражаемым саркоидозом органом, однако это не единственная мишень данного заболевания. Внелегочный саркоидоз наблюдается примерно в 30–50 % случаев [5].

Поражение кожи наблюдается в 15,9 % случаев и часто остается незамеченным. Главным образом это происходит из-за широкого спектра проявлений кожного саркоидоза, которые включают узловатую эритему, макуло-папулезные поражения, гипер- и гипопигментированные участки, келоид-

ные образования и подкожные узелки [6]. Кожные поражения обычно представляют собой ярко выраженные участки гранулематозного воспаления, и диагноз может быть поставлен при биопсии кожи.

Поражение глаз может предшествовать диагностике саркоидоза на годы и встречается в 11,8 % случаев [5]. Наиболее частыми проявлениями являются передний увеит с острой болью и нечеткостью зрения, тогда как светобоязнь отмечается в меньшем количестве случаев [6].

Поражение сердца при саркоидозе встречается гораздо чаще, чем предполагается клинически, и может присутствовать без поражения других органов. Тремя основными проявлениями саркоидоза сердца являются: нарушения проводимости, желудочковые аритмии и застойная сердечная недостаточность. Гранулематозная инфильтрация миокарда является причиной аритмий и кардиомиопатий [1, 4].

Нейросаркоидоз встречается в 4,6 % случаев [7]. Поражаться может любая часть нервной системы, но наиболее распространенными проявлениями считаются краниальная нейропатия и поражение мозговых оболочек. Также часто поражаются II, VII и VIII черепные нервы. Менингит составляет до 20 % случаев нейросаркоидоза, хотя частота субклинических лептоменингеальных повреждений намного выше. Паренхиматозные заболевания головного мозга встречаются реже. При этом могут наблюдаться судороги, головная боль, когнитивные или поведенческие нарушения [8].

Также довольно часто можно встретить саркоидозные гранулемы в периферических лимфатических узлах (11,3–15,2 %), печени (в 4,5–11,5 %), почках (3,1 %) и скелетно-мышечной системе (7,3 %) [5–9].

Внелегочные локализации чаще всего выявляются при диагностике легочного саркоидоза. Внелегочный саркоидоз может также предшествовать или способствовать обнаружению поражения грудной клетки. До настоящего времени диагностика хронического саркоидоза, протекающего с поражением различных органов и систем, значительно затруднена.

В связи с большим фенотипическим разнообразием течения саркоидоза его диагностика все еще затруднена. Она основывается на трех критериях: клиническая картина, гистологическое обнаружение неказеифицированных гранул в одном или нескольких образцах тканей и исключение альтернативных гранулематозных заболеваний [9].

Как и при любой другой патологии, диагностический поиск начинается со сбора клинических данных, включающих жалобы, осмотр, анамнез

заболевания и анамнез жизни. На основании полученных данных врач должен оценить вероятность саркоидоза. Если вероятность, по мнению врача, чрезвычайно низка, диагноз «саркоидоз» в дальнейшем не рассматривается. Если врач ставит вероятность диагноза под вопрос, назначаются дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики, в том числе гистологическое исследование ткани, предположительно пораженной гранулематозным процессом.

Альтернативные гранулематозные заболевания, которые необходимо исключить: инфекции (особенно туберкулез, нетуберкулезные микобактериальные инфекции и гистоплазмоз), хроническую бериллиозную болезнь, гиперчувствительный пневмонит, гранулематозный талькоз, лекарственно-индуцированный гранулематоз (особенно вследствие приема антагонистов ФНО- α , ингибиторов иммунных контрольных точек, таргетной терапии и интерферонов), иммунодефицит, генетические нарушения (синдром Блау), болезнь Крона, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и злокачественно-ассоциированный гранулематоз. Исключение лимфопролиферативных заболеваний также может быть очень сложной задачей до получения гистологического подтверждения гранулематозного воспаления.

Иммунологические особенности при саркоидозе

В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы 1 (Th1), Th17, регуляторные Т (Treg) клетки и В-клетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы [5, 8].

При саркоидозе эпителиоидно-клеточные гранулемы представляют собой хорошо сформированные структуры, компактное ядро которых состоит из макрофагов и клеток, происходящих из макрофагов (эпителиоидных и гигантских клеток), тесно связанных с CD4⁺ Т-лимфоцитами. Периферический компонент содержит лимфоциты CD8, клетки CD4⁺ FOXP3 + Treg, клетки Th17, В-лимфоциты и плазматические клетки, продуцирующие IgA. Характерной чертой — общей, но не специфичной для саркоидоза, является наличие

цитоплазматических включений, главным образом внутри многоядерных гигантских клеток [10]. Важно отметить, что саркоидные гранулемы особенно ярко выражены и имеют тенденцию к слиянию. Скопления гранул могут образовывать макроскопически видимые, но небольшие белые узелки (микроузлы) или большие массы (макроузлы) с относительной сохранностью промежуточной ткани [11].

При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли-альфа. Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4⁺ Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4⁺ служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез.

Несмотря на то, что не существует биомаркера специфичного для саркоидоза, при данном заболевании часто наблюдается поликлональная гипергаммаглобулинемия, но никогда не бывает низкого гамма-глобулина в крови при электрофорезе белков сыворотки. Также при подозрении на саркоидоз в его пользу может свидетельствовать гиперкальциемия с низким уровнем паратиреоидного гормона и нормальным или низким уровнем 25-гидроксикальциферола [12].

Некоторые исследования также указывают на значимость уровня сывороточного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для диагностики и определения активности статуса. АПФ может секретироваться моноцитами, макрофагами и эпителиоидными клетками и участвует в патогенезе саркоидоза как важный модулятор образования гранул, а также коррелирует с наличием гранул и радиологическими стадиями II и III [13]. Концентрации АПФ находятся под генетическим влиянием, поскольку полиморфизм инсерции/делеции в гене. У гомозиготных носителей делеции или инсерции экспрессируются самые высокие и самые низкие уровни АПФ соответственно, тогда как гетерозиготные люди имеют промежуточные уровни [14]. Низкая специфичность теста также обусловлена тем, что уровни сАПФ могут быть повышены как следствие дру-

гих воспалительных заболеваний (например, боррелиоза, гистоплазмоза, болезни Гоше и др.) [13]. Кроме того, уровни АПФ в сыворотке могут быть низкие, если пациент принимает лекарственные препараты — ингибиторы АПФ. Таким образом, вопрос, можно ли надежно использовать уровень сАПФ для диагностики саркоидоза и прогнозирования активного статуса заболевания, остается спорным, поскольку существует множество факторов, влияющих на этот показатель.

Однако Y. Zhou и соавторы в своем исследовании [15] выявили взаимосвязь между повышением показателя сАПФ и мультиорганным поражением. Уровни АПФ повышались у пациентов с поражением внегрудных лимфатических узлов, кожи, селезенки наряду с аномальным метаболизмом кальция.

Еще одним маркером, который предположительно может коррелировать с активностью заболевания, является сывороточный растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R). После активации клетки Th1 усиливают экспрессию IL-2R на поверхности клеток и способны выделять sIL-2R в общий кровоток. Таким образом, повышенные уровни sIL-2R считаются маркером активации клеток Th1 при формировании и сохранении гранулемы [13]. Повышение уровня данного маркера не специфично для саркоидоза, так как обнаруживается и при других гранулематозных заболеваниях, гематологических злокачественных новообразованиях и различных аутоиммунных заболеваниях. Однако исследования показывают, что уровень sIL-2R может быть использован для прогноза прогрессирования или рецидива после прекращения терапии [13].

Особенности диагностики саркоидоза

Поскольку клинические проявления саркоидоза довольно разнообразны, как было описано выше, для его диагностики применяются различные инструментальные методы.

При саркоидозе легких чаще всего используют рентгенографию органов грудной клетки, на которой обнаруживаются отклонения от нормы в большинстве случаев. Также на основе данного обследования действует классификация Scadding, которая не только позволяет стадировать заболевание, но и стратифицировать риск неблагоприятного исхода. Однако рентгенография грудной клетки оказалась ненадежным предиктором нарушений функции легких при первоначальной оценке; она имеет более низкую чувствительность к паренхиматозным заболеваниям в сравнении с компьютерной томографией высокого разрешения. Компью-

терная томография обеспечивает более высокую диагностическую точность, поскольку может обнаружить малейшее поражение паренхимы, которое не проявляется на обычных рентгенограммах. Многочисленные исследования продемонстрировали значительную частоту паренхиматозных изменений на компьютерных томограммах у пациентов со стадией Scadding 0 или I [16].

Также всем пациентам с установленным или предполагаемым легочным саркоидозом необходимо выполнить исследование функций внешнего дыхания. Результаты функциональных тестов обычно коррелируют с общим процессом заболевания, но не всегда отражают рентгенологическую стадию. Ограничение легочных объемов, особенно форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), является наиболее распространенной находкой при спирометрии. Соотношение объем форсированного выдоха за одну секунду ОФВ1/ФЖЕЛ может быть уменьшено в случае значительной бронхиальной деформации и стеноза вследствие легочного фиброза либо при диффузном бронхиальном гранулематозе, проксимальном эндобронхиальном стенозе, компрессии бронхов вследствие лимфаденопатии, гранулематозного бронхолита или гиперреактивности бронхов [17].

Диагноз «саркоидоз» часто подтверждается по результатам анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), полученной при проведении бронхоскопии. При саркоидозе процент лимфоцитов часто увеличен. Особенно важным является лимфоцитоз $> 15\%$, а также повышение соотношения CD4/CD8 Т-клеток от 3,5 [13]. Однако эти параметры не являются специфичными для саркоидоза и не отражают тяжесть заболевания, но могут быть использованы в совокупности с другими методами исследований.

При подозрении на вовлечение сердца в патологический процесс трансторакальная эхокардиография является начальным методом визуализации, так как представляет собой наиболее доступный и неинвазивный метод. Обычно описываемые при саркоидозе эхокардиографические данные включают нарушения региональной подвижности стенок, аневризмы, истончение базальной перегородки, дилатацию левого желудочка и нарушение систолической или диастолической функции правого или левого желудочка [18]. Эти нарушения слишком неспецифичны, и нормальные результаты ЭхоКГ не могут исключать наличие саркоидоза у пациента. Однако трансторакальная эхокардиография может служить отличным методом скрининга для пациентов, имеющих саркоидные гранулемы в других органах.

Следующим методом в арсенале врача является магнитно-резонансная томография с контрастированием гадолинием. Основное преимущество МРТ сердца в диагностике саркоидоза сердца — выявление очагов позднего усиления гадолиния в миокарде [19]. Результаты могут включать регионарные аномалии движения стенок с неоднородным распределением, а также региональное увеличение интенсивности сигнала на T2 и задержку усиления гадолиния. Наиболее часто задействована межжелудочковая перегородка. Однако в процесс может быть вовлечен любой сегмент миокарда левого или правого желудочка: субэпикардиальный, трансмуральный или миокардиальный отделы [20]. Несмотря на то, что МРТ сердца является золотым стандартом диагностики саркоидоза сердца, она не позволяет отличить активное заболевание от неактивного [19]. Также стоит отметить, что магнитно-резонансная визуализация ограничена у пациентов с кардиостимуляторами или имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, а использование гадолиния противопоказано пациентам с поздними стадиями заболеваний почек.

18F-ФДГ ПЭТ в диагностике сердечного саркоидоза имеет мало преимуществ, кроме более точного разделения активного и неактивного процессов, что важно при мониторинге эффективности терапии [20]. Однако при визуализации всего тела появляется возможность оценки экстракардиального саркоидоза, в том числе экстраторакального. Макрофаги и CD4 Т-лимфоциты экспрессируют на клеточной мембране транспортеры глюкозы, позволяющие субстратам, таким как ФДГ, проникать в клетки, которые способствуют гранулематозному воспалению при саркоидозе. В настоящий момент такие находки в основном случайны [21], так как ПЭТ является дорогостоящим исследованием.

Особенно трудно прогнозировать течение и тяжесть заболевания в дальнейшем с целью подбора терапии. В статье приведен клинический случай хронического течения саркоидоза с представлением данных иммунологического комплекса обследования после лечения и достижения условной стабилизации заболевания.

Клинический случай

Пациент Р., 33 года, предъявлял жалобы на кашель с мокротой с прожилками крови, слабость, одышку при ходьбе. В декабре 2018 года при проведении плановой флюорографии была выявлена лимфаденопатия. После чего выполнена МСКТ, по результатам которой обнаружены очаговые тени невысокой плотности по типу «матового стекла»; очаги сливаются в инфильтраты S6 пра-

вого легкого без четких контуров размерами 19 x 13 мм и 20 x 14 мм, в S3 левого легкого 11 x 11 мм и в S2 обоих легких. Был заподозрен саркоидоз II стадии, однако первоочередно необходимо было исключить диссеминированный туберкулезный процесс, поэтому пациент был направлен в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для дообследования (рис. 1–4).

В противотуберкулезном диспансере проведено: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (отрицательная), микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену, люминесцентная микроскопия двукратно (*M. tuberculosis* — не обнаружено). По результатам МСКТ органов грудной клетки было обнаружено расширение средостения и корней легких в обе стороны за счет увеличения лимфоузлов, во всех отделах легких выявлены многочисленные очаги и фокусы на фоне усиленного легочного рисунка с буллезными вздутиями.

Далее пациент был обследован в специализированном противотуберкулезном учреждении: выполнен ELISPO (отрицательный), фибробронхоскопия со смывами, чрезбронхиальная биопсия легких. В смывах ДНК *M. tuberculosis* не обнаружено, посева отрицательные. По результатам биопсии выявлены эпителиоидные гранулемы без некрозов. Пациент был направлен в стационар общего профиля для дальнейшего обследования и наблюдения.

Спиральная компьютерная томография грудной клетки от 17.09.2019 выявила полигональные очаги с неровными контурами вдоль бронхососудистых пучков, в перициссуральных отделах легочных полей, сливающиеся в крупные инфильтраты, соответствующие картине саркоидоза II стадии. Увеличение внутригрудных лимфоузлов стало более выражено: паратрахеальные и трахеобронхиальные до 33 x 30 мм, слева от дуги аорты и аортального окна до 24 x 15 мм, бифуркационные до 34 x 32 x 17 мм, бронхолегочные с обеих сторон до 25 мм в наибольшем диаметре, надключичные до 9 мм в наибольшем диаметре. Жидкость в плевральных полостях не определялась. Отмечено значительное увеличение объема и интенсивности изменений в динамике. При выполнении этого исследования в верхних отделах живота было выявлено увеличение размеров печени и селезенки. После этой находки было сделано УЗИ брюшной полости: выявлена лимфаденопатия брюшной полости — лимфоузлы в воротах печени до 30 мм в диаметре, в сальнике — до 14 мм в диаметре.

Также во время этой госпитализации была выполнена бодиплетизмография: ОЕЛ — в пределах нормы, в ее структуре: ЖЕЛ в пределах нормы,

при тенденции ООЛ к снижению (в пределах условной нормы); воздушнонаполненность легких на уровне спокойного выдоха в пределах нормы, бронхиальное сопротивление при спокойном дыхании не увеличено, при оценке форсированного выдоха проходимость дыхательных путей в пределах нормы.

Повторно выполнена фибробронхоскопия с чрестрахеальной биопсией S3, S4, S5, S8 правого

легкого. Выявлены малые бугорковые изменения в бронхах диффузно, больше справа. Повторное гистологическое исследование этих образований показало многочисленные неказеофицированные гранулемы, состоящие из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, местами сливающихся между собой, без некроза.

Пациент был обследован офтальмологом, кардиологом, отоларингологом. Дополни-

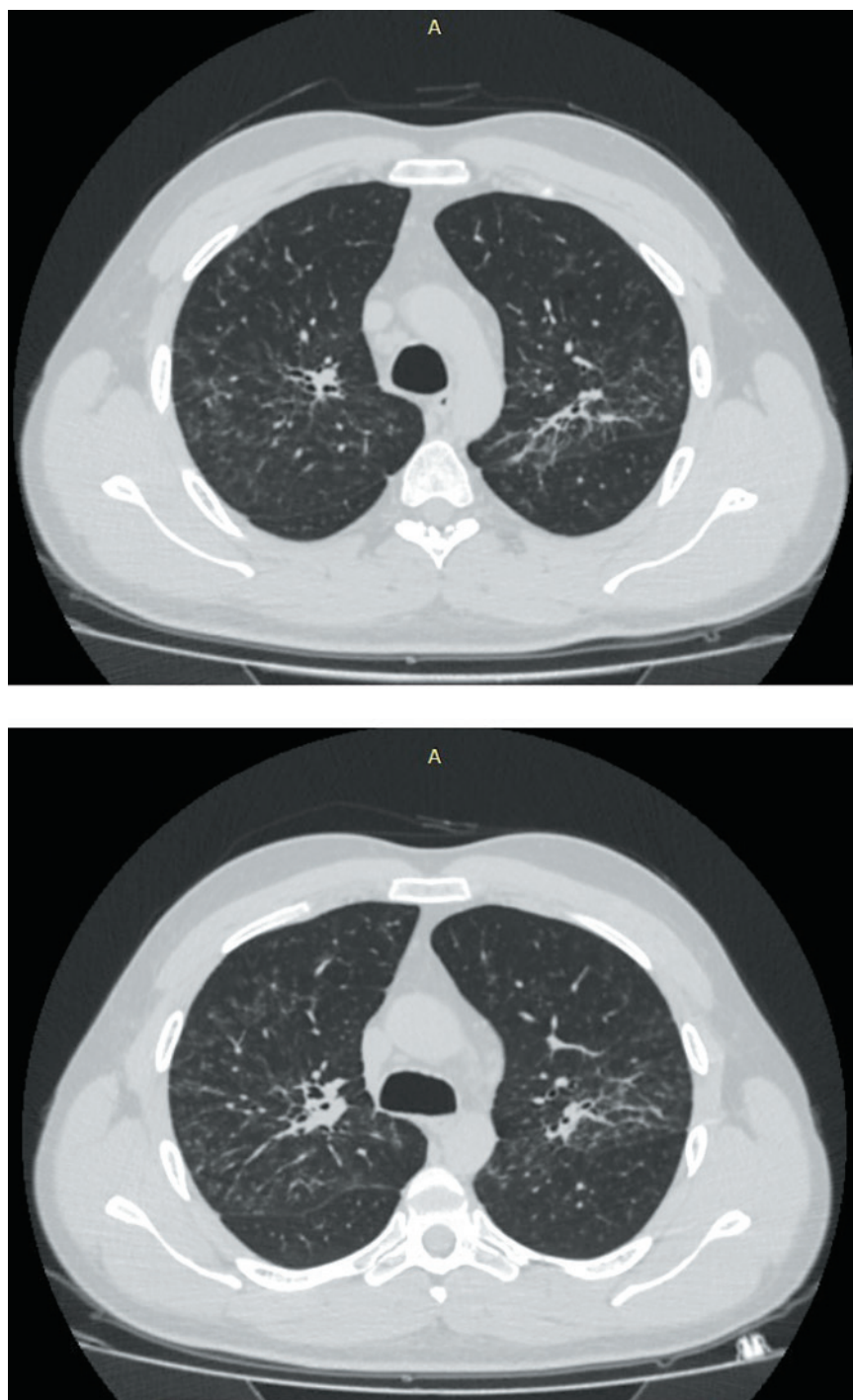


Рис. 1–2. КТ органов грудной клетки в 2018 году (диагностирован Саркоидоз II стадии)

Figure 1–2. Chest CT scan in 2018 (Sarcoidosis II st was diagnosed)

ных очагов гранулематоза не выявлено. Уровень АПФ составлял 59,90 ACE unit при норме 20–70 ACE unit. Так как данных за опухолевый процесс и туберкулез органов дыхания получено не было, по результатам комплексного обследования поставлен диагноз «генерализованный саркоидоз», гистологически верифицирован. При выписке пациенту назначен преднизолон в дозировке 5 мг четыре раза в день с постепенной отменой в течение

нескольких месяцев. Назначение данной схемы терапии согласно существующим рекомендациям не является обоснованным.

На фоне назначенного лечения отмечал положительную динамику в самочувствии — уменьшился кашель, улучшилось общее самочувствие, кровохарканье не рецидивировало. В 2020 году был госпитализирован в плановом порядке в городской стационар для обследования и подбора терапии.

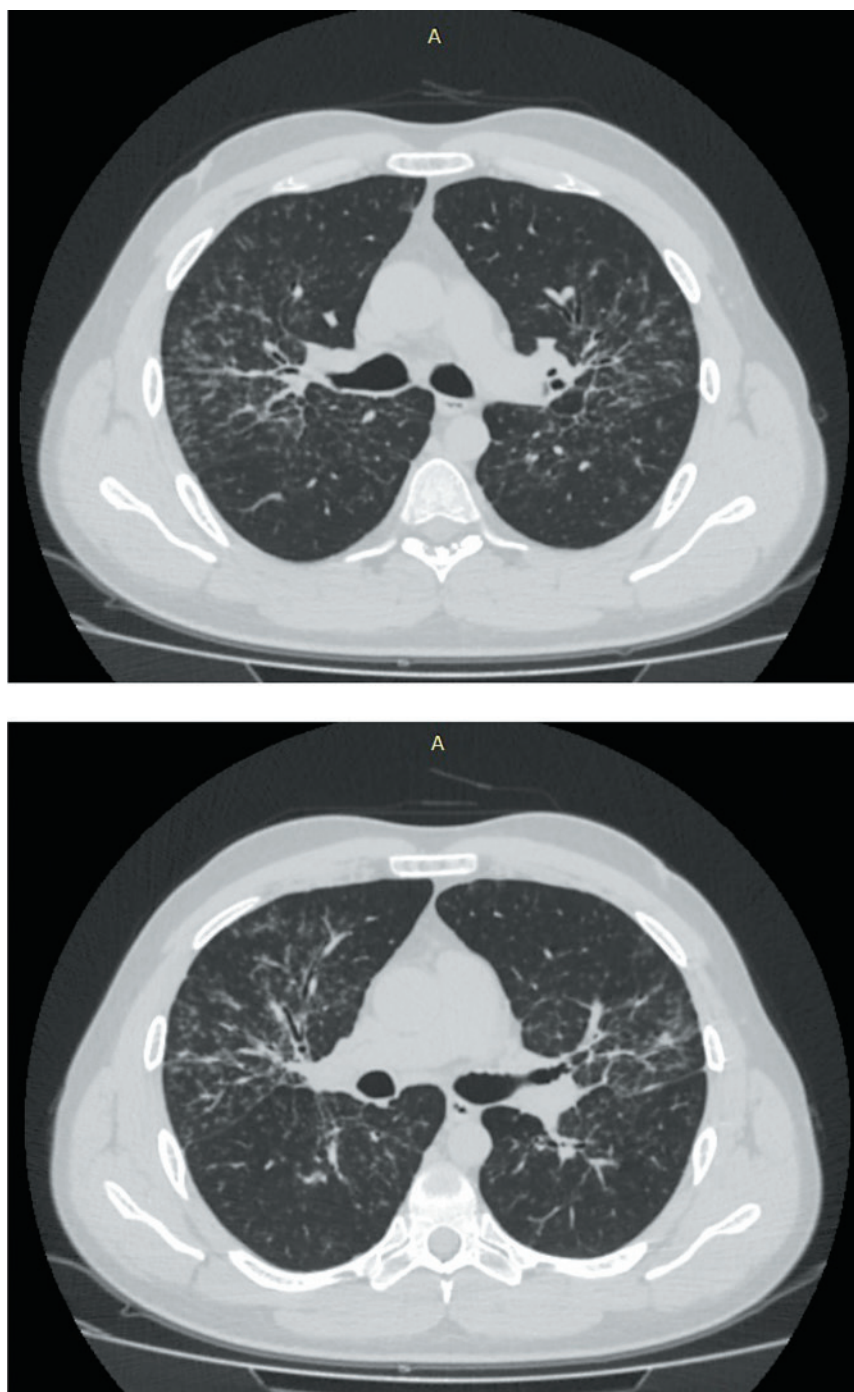


Рис. 3-4. КТ органов грудной клетки в 2018 году (диагностирован Саркоидоз II стадии)

Figure 3-4. Chest CT scan in 2018 (Sarcoidosis II st was diagnosed)

Выполнена бодиплетизмография, по результатам которой отмечено повышение потоковых показателей до пределов нормы при положительной динамике со стороны объемных и емкостных показателей: повышение ОЕЛ (+19 %) за счет повышения в ее структуре ООЛ (+6 %) и ЖЕЛ (+ 22%). МСКТ грудной клетки также показало положи-

тельную динамику течения заболевания. На МСКТ органов грудной клетки также отмечается положительная динамика (рис. 5, 6). По УЗИ брюшной полости отмечается положительная динамика: лимфоузлы в воротах печени уменьшились до 20 мм, однако гепатоспленомегалия сохраняется. Проведен курс плазмафереза с общей эксфузией 1 ОЦП.

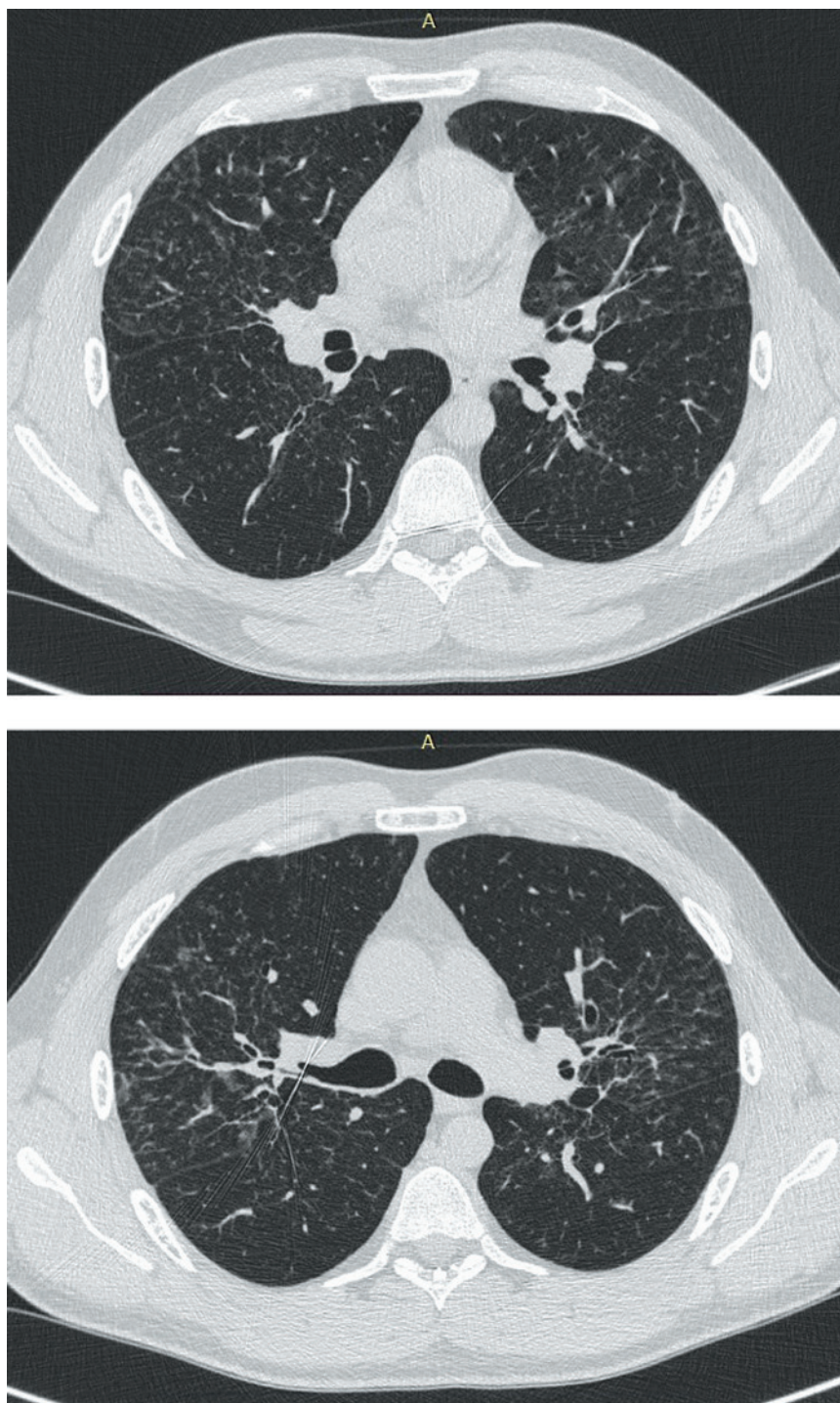


Рис. 5-6. КТ органов грудной клетки в динамике, 2019 год

Figure 5-6. Chest CT scan in dynamic, 2019

Рекомендовано продолжить прием преднизолона с постепенным снижением дозировки, повторить курс плазмафереза через 6–8 месяцев.

На фоне терапии в 2021 году продолжала наблюдаться положительная динамика. В результате выполнения КТ органов брюшной полости отмечено уменьшение печени до нормальных размеров, размеры селезенки также уменьшились. Однако сохранялась выраженная лимфаденопатия: превакцинальные лимфоузлы 8,4 x 7,4 мм, парааортальные до 11 x 8,1 мм, верхние и нижние паратрахеальные до 14 x 8 мм, аксиальные лимфатические узлы 17 x 10 мм. По данным МСКТ была выставлена III стадия саркоидоза. Функции внешнего дыхания при этом сохранялись в пределах нормы. Проведен курс плазмафереза с целью коррекции и иммунокоррекции. В ноябре 2021 года пациент обратился с проявлением слабости.

В 2022 году пациент обратился повторно для контрольного обследования. Терапию не получал. Появились после перенесенной вирусной инфекции во время всплеска ковида жалобы на головокружение и периодический кашель. ПЦР на вирус SARS-CoV-2 — отрицательный. По КТ органов грудной клетки в динамике от 06.12.2022 — умень-

шение размеров внутригрудных лимфоузлов и мелкоочаговых изменений. По данным эхокардиографии от 02.12.2022 — без существенных изменений. По УЗИ органов брюшной полости вновь обнаружена спленомегалия, увеличение лимфоузлов в воротах печени до 12 мм в наибольшем диаметре. На МСКТ изменений «свежего» очагового и/или инфильтративного характера в паренхиме легких не обнаружено. Однако присутствовали признаки легочного фиброза: уплотненные и неравномерно утолщенные междольковые и внутридольковые перегородки, очаговые уплотнения линейной формы, участки фиброзной тяжистости; задние сегменты верхних долей легких несколько уменьшены в объеме. Пациенту был выполнен еще один курс плазмафереза.

В 2023 году на фоне клинического благополучия проведено комплексное обследование с включением углубленного иммунологического обследования (табл. 1).

Согласно представленным в таблице 1 данным, отмечается повышение уровня В-клеток общих (CD3-CD19+) — 29,87, а также повышение абсолютных значений Т-клеток, которые отражают наличие активного инфекционного и аутоиммунного воспалительного процесса.

Таблица 1. Результаты иммунологического исследования с определением уровня Т- и В-клеток

Table 1. Results of immunological study with determination of T- and B-cells level

Популяции и субпопуляции	Относительное количество позитивных клеток (%)		Абсолютное количество кл/л (x 10 ⁹)	
	Результат	Нормативные показатели	Результат	Нормативные показатели
В-клетки общие (CD3-CD19+)	29,87	7–17	0,345	0,111–0,376
NK (LGL) (CD3-CD16+CD56+)	8,48	8–17	0,098	0,123–0,369
Т-клетки общие (CD3+CD19-)	56,73	61–85	0,655	0,946–2,079
Т хелперы (CD3+CD4+)	20,09	35–55	0,336	0,576–1,336
Т цитотоксические (CD3+CD8+)	19,39	19–35	0,212	0,372–0,974
NKT клетки (CD16+CD56+CD3+)	10,72	0,5–6	0,124	0,007–0,165
Регуляторные Т-клетки (CD4+CD25brightCD127neg)	2,1	0,6–3,19	0,025	0,009–0,078
Расчетные показатели				
Показатель	Результат		Нормативные показатели	
Индекс соотношения (Тх/Тц)	1,04		1,5–2,6	
Контрольная сумма (Тк+Вк+NKк)	95,08		100 ± 5	

На контрольной МСКТ в 2023 году выраженной динамики не обнаружено. По УЗИ сохраняются спленомегалия и лимфаденопатия (увеличенный лимфоузел 18,5 x 7,3 мм в воротах печени без динамики), которые свидетельствуют о прогрессировании процесса. Данные обследования вполне коррелировали с иммунологическими изменениями. Полученные результаты могли быть показанием к назначению иммунотерапии с применением лефлуномида.

Заключение

Хронический саркоидоз представляет собой заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и образованием специфических гранул, которое может затрагивать различные органы и системы организма [22, 23]. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в данной области, многие аспекты все еще требуют дальнейшего изучения.

Особенности течения хронического саркоидоза могут различаться в зависимости от органа поражения и индивидуальных характеристик пациента. Существуют наиболее часто встречающиеся комбинации поражений органов, однако это не позволяет спрогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а является лишь поводом более настороженно относиться к комплексному обследованию больного с впервые выявленным саркоидозом, а также к наблюдению пациента с длительно существующим поражением одного органа. Диагностика хронического саркоидоза представляет собой сложный процесс, требующий исключения других возможных причин патологических изменений.

На данный момент не существует биомаркера или комбинации биомаркеров, которые бы позволили надежно предсказать развитие и распространение патологического процесса. Для наиболее точной диагностики и определения прогноза необходимо существование одного серологического или визуализирующего маркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью. Однако точная этиология и патофизиология процесса недостаточно изучены, что затрудняет разработку такого маркера. Диагностика саркоидоза часто осложняется из-за многообразия вариантов течения и схожести с другими воспалительными и инфекционными заболеваниями.

Возможность применения данных иммунологического комплекса исследования с определением соотношения Т- и В-клеток, в том числе в сочетании с биомаркерами воспаления, может быть значимым критерием для назначения соответствующей иммунотерапии для лечения хронического саркоидоза.

Необходимо широкое применение новых методов диагностики, понимание особенностей течения саркоидоза и разработка эффективных стратегий мониторинга состояния пациентов с данным заболеванием.

Ограничения и перспективы

Очевидно, что в настоящей публикации нами предпринята попытка применить накопленный опыт иммунологического обследования больных саркоидозом для оценки хронического саркоидоза у пациента с длительным анамнезом и полученной как гормональной терапией, так и курсами плазмафереза. Без всякого сомнения, в дальнейшем необходимо проведение анализа иммунологических изменений у больных на этапе выявления и далее на всех этапах ведения, включая случаи без назначения гормональной терапии. Это бы обосновало или опровергло международное соглашение и рекомендации строго ограничить стероидную терапию (или, наоборот, обосновать ее раннее применение). Не менее интересно и значимо было бы оценить влияние плазмафереза на иммунный статус и последующую вероятность обострений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Данные о прохождении Этического комитета

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России (№ 09–02 от 02.09.2022). Пациентом подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Список литературы / References

1. Visel AA, Visel IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 66–73. In Russian [Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10(5):66–73] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
2. Inaoka PT, Shono M, Kamada M, Espinoza JL. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. J Biomed Sci. 2019; 26(1):45. DOI:10.1186/s12929-019-0537-6.
3. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. Eur Respir J. 2018; 51(1):1700991. DOI: 10.1183/13993003.00991-2017.
4. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental

- and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1324–30. DOI: 10.1164/rccm.200402-249OC.
5. Starshinova A, Zinchenko Y, Malkova A, et al. Sarcoidosis and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Life (Basel)*. 2023;13(4):1047. DOI: 10.3390/life13041047.
6. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J Clin Med*. 2020; 9(8):2363. DOI: 10.3390/jcm9082363.
7. Starshinova AA, Malkova AM, Zinchenko YuS, et al. Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis. *uberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, No. 5, P. 54–62. In Russian [Старшинова А.А., Малкова А.М., Зинченко Ю.С. и др. Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(5):54–62]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62.
8. Gavrilova N, Zinchenko Y, Belyaeva E, et al. Small Fiber Neuropathy in Sarcoidosis. *Pathophysiology*. 2021; 28(4):544–550. DOI: 10.3390/pathophysiology28040035.
9. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(8):e26–e51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
10. Akao K, Minezawa T, Yamamoto N, et al. Flow cytometric analysis of lymphocyte profiles in mediastinal lymphadenopathy of sarcoidosis. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0206972. DOI: 10.1371/journal.pone.0206972.
11. Obi ON, Saketkoo LA, Russell AM, et al. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:991783. DOI: 10.3389/fmed.2022.991783.
12. Jeny F, Bernaudin JF, Cohen Aubart F, et al. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respir Med Res*. 2020; 77:37–45. DOI: 10.1016/j.resmer.2019.09.002.
13. Kraaijevanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, et al. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020; 11:1443. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01443.
14. Ramos-Casals M, Retamozo S, Sisó-Almirall A, et al. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(4):391–405. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1568240.
15. Zhou Y, Chen X, Zhao M, et al. SACE and IL-2R as serum biomarkers for evaluation of multi-organ involvement and prognosis of sarcoidosis. *Respir Res*. 2023; 24(1):219. DOI: 10.1186/s12931-023-02524-0.
16. Levy A, Hamzeh N, Maier LA. Is it time to scrap Scadding and adopt computed tomography for initial evaluation of sarcoidosis? *F1000Res*. 2018; 7:F1000 Faculty Rev-600. DOI: 10.12688/f1000research.11068.1.
17. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021; 10(4):766. DOI: 10.3390/cells10040766.
18. Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, et al. Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2019; 60(7):892–898. DOI: 10.2967/jnumed.119.228130.
19. Al Hayja MA, Vinjamuri S. Cardiac sarcoidosis: the role of cardiac MRI and 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis and treatment follow-up. *Br J Cardiol*. 2023; 30(1):7. DOI: 10.5837/bjc.2023.007.
20. Strambu IR. Challenges of cardiac sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10:999066. DOI: 10.3389/fmed.2023.999066.
21. Vender RJ, Aldahham H, Gupta R. The role of PET in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022; 28(5):485–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000892.
22. Kim J, Dwivedi G, Boughton BA, et al. Advances in cellular and tissue-based imaging techniques for sarcoid granulomas. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2024; 326(1):C10–C26. DOI: 10.1152/ajpcell.00507.2023.
23. Tana C, Donatiello I, Caputo A, et al. Clinical Features, Histopathology and Differential Diagnosis of Sarcoidosis. *Cells*. 2021 Dec 26;11(1):59. DOI: 10.3390/cells11010059.

Информация об авторах:

Берг Елизавета Евгеньевна, студент 6 курса медицинского факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, начальник Управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Elizaveta E. Berg, 6-th year student, medical faculty, Almazov National Medical Research Centre;

Igor V. Kudryavtsev, PhD., Head of laboratory, laboratory of cellular immunology, Institute of Experimental Medicine;

Dmitry A. Kudlay, DMedSci, MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University); Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia;

Anna A. Starshinova, DMedSci, MD, pulmonologist, Head of the research department of the Almazov National Medical Research Centre.