

С.А. Терпигорев<sup>1</sup>, Б.А. Эль Зейн<sup>2</sup>, В.М. Верещагина<sup>1</sup>, Н.Р. Палеев<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

## Саркоидоз и проблемы его классификации

В статье рассмотрены вопросы, связанные с оценкой активности и степени тяжести саркоидоза, клинического течения и рентгенологических признаков этого заболевания. Авторами обсуждаются проблемы классификации саркоидоза и предлагается новый ее вариант.

**Ключевые слова:** саркоидоз, классификация, маркеры активности воспаления.

30

### Введение

Саркоидоз — воспалительное заболевание, характеризующееся формированием неказеозных гранулем в различных органах и тканях. Воспалительный процесс модулируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитами и может протекать с различной степенью активности. Клинические проявления саркоидоза определяются числом пораженных органов, степенью их структурно-функциональных нарушений и выраженностью общевоспалительных симптомов [1 — 5].

В настоящее время предлагают различные классификации саркоидоза, отражающие особенности его дебюта, течения, преимущественную локализацию, выраженность активности текущего воспаления и наличие осложнений. Трудность создания единой классификации обусловлена многообразием клинических вариантов саркоидоза, отсутствием универсальных критериев активности и прогноза болезни, а также общепринятых показателей ее тяжести [6 — 11].

### Классификация саркоидоза по рентгенологическим стадиям

Известно, что саркоидоз может поражать любой орган (возможно, за исключением надпочечников). Поскольку наиболее часто в процесс вовлекаются внутригрудные лимфоузлы и легочная паренхима, в основе большинства классификаций заложены данные рентгенологического исследования грудной клетки. Довольно широко распространена классификация Скаддинга: 0 стадия — нормальная рентгенограмма грудной клетки, I стадия — увеличение

внутригрудных лимфоузлов, II стадия — внутригрудная лимфаденопатия и затемнения в легочной паренхиме, III стадия — легочные затемнения без признаков внутригрудной лимфаденопатии, IV стадия — фиброз легких [11, 12]. Принцип рентгенологического стадирования саркоидоза удобен с практической точки зрения. Кроме того, он может отражать особенности течения заболевания: в ряде исследований обнаружена прямая зависимость между стадией болезни и степенью снижения значений функциональных параметров дыхания, а также обратная корреляция с частотой спонтанной ремиссии внутригрудного саркоидоза. Однако последовательность развития изменений от I к IV стадии наблюдается не всегда. Поскольку у некоторых пациентов с I рентгенологической стадией диагностируют нарушения функциональных параметров дыхания, а при морфологическом исследовании удается обнаружить саркоидные гранулемы в легочной ткани, можно говорить об ограниченной чувствительности рентгенологического метода в определении распространенности и степени тяжести саркоидоза. Более того, у больных со II и III стадией при выполнении компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения могут обнаруживаться очевидные признаки легочного фиброза, прогрессирующие в рамках одной рентгенологической стадии [12]. Метод КТ высокого разрешения более информативен в оценке изменений легочной паренхимы, что позволяет получать изображения структур первичной легочной доли, однако единой классификации, основанной на описательных характеристиках интерстициальных изменений при КТ, в настоящее время не разработано. Поскольку классификационное деление не может зависеть от чувствительности диагностического метода (очевидно, что должен использоваться самый чувствительный), авторы считают целе-

S.A. Terpigorev<sup>1</sup>, B.A. El-Zein<sup>2</sup>, V.M. Vereshagina<sup>1</sup>, N.R. Paleev<sup>1</sup><sup>1</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Sarcoidosis: problems in classification

In this article the authors discuss the issues related to assessment of activity and severity of sarcoidosis, course and radiographic manifestations of this disease. Problems in defining of different forms of sarcoidosis resulted in suggestion of new version of classification.

**Key words:** sarcoidosis, classification, markers of inflammation activity.

сообразным отказаться от применения принятой рентгенологической классификации заболевания по стадиям. При формулировке диагноза следует перечислить органы или системы органов, в которых обнаружены признаки саркоидоза (например, саркоидоз легких, внутригрудных лимфоузлов, глаз и т.д.), и указать имеющиеся признаки осложненного течения болезни (к примеру, развитие легочного фиброза, функциональной дыхательной недостаточности и т.д.).

### Классификация саркоидоза по течению

Большинство исследователей выделяют два варианта течения этого заболевания: острое и хроническое [13]. Острое течение характеризуется внезапным началом, высокой активностью воспалительного процесса и в большинстве случаев спонтанной его регрессией в течение нескольких месяцев. К нему относится синдром Лефгрена, включающий сочетание узловой эритемы, гипертермию, артрит и внутригрудную лимфаденопатию, а также синдром Хеерфорда (увеопаротидная лихорадка).

Внезапное начало саркоидоза или его обострение у пациентов с многолетним течением заболевания может проявляться различными вариантами редуцированного синдрома Лефгрена (например, без артритов, либо с нормальной температурой и т.д.). В отличие от процесса гранулемообразования, связанного, в первую очередь, с патологией клеточного иммунитета, развитие экссувативной реакции в виде узловой эритемы и артритов опосредуется иммунокомплексными механизмами (т.е. относится к признакам гуморальных нарушений). Узловая эритема может быть симптомом других заболеваний: болезни Крона, неспецифического язвенного колита, стрептококковой инфекции, туберкулеза, лепры, сифилиса, ходжкинских и неходжкинских лимфом, возникать при приеме ряда препаратов (в том числе после вакцинации), и во многих случаях является идиопатической. Слабость, интермиттирующий субфебрилитет, снижение веса, артралгии также относятся к общим воспалительным симптомам. Учитывая то, что симптомы экссувативной воспалительной реакции лишены специфичности, в классификации саркоидоза целесообразно использовать термин «неспецифические признаки воспаления», а термин «синдром Лефгрена» или «синдром Хеерфорда» применять только в типичных случаях.

Под хроническим течением саркоидоза подразумевают малосимптомное или бессимптомное и, как правило, многолетнее его существование. Отсутствие выраженных общеклинических проявлений болезни связывают с малой активностью длительно текущего воспаления (например, уровень острофазовых показателей воспаления в сыворотке крови у больных с продолжительным течением саркоидоза оказывается существенно ниже, чем у пациентов с острым дебютом заболевания) [14]. Гранулематозный процесс может спонтанно регрессировать с полным «рассасыванием» гранулем, либо (особенно в случаях постепенного начала и при наличии множественных внелегочных симптомов) осложняться медленно прогрессирующими фиброзными изменениями в гранулемах и окружающей их ткани. Примерно 2/3 всех пациентов, страдающих саркоидозом, спонтанно выздоравливает в разные сроки, хотя процесс обратного развития заболевания может затянуться на несколько лет, а у 15% больных с прогрессирующим течением саркоидоза легких с течением времени развиваются

признаки легочного фиброза различной степени выраженности [13].

В 1965 г. в работе L. Siltzbah было показано, что если спонтанная ремиссия саркоидоза не наступила в течение 2 лет, патологическая рентгенологическая симптоматика сохранялась (а в некоторых случаях и прогрессировала) в течение последующего 7-летнего срока наблюдения [15, 16]. Примерно такой же временной интервал спонтанного выздоровления был установлен в исследовании S. Katz у пациентов с 1-й стадией саркоидоза (увеличение бронхопульмональных лимфоузлов): в 80% случаев регрессирование симптомов наступало менее чем через 2 года от начала заболевания [17]. В 10-летнем исследовании S. Nagai и соавт. спонтанное исчезновение затемнений на рентгенограммах грудной клетки отмечалось только в течение первых 5 лет болезни [13]. Персистирование затемнений на рентгенограмме более 5 лет ассоциировалось с большим возрастом пациентов и наличием внелегочных симптомов (тем не менее, на дальнейший прогноз заболевания данные факторы не влияли). Полученные результаты нашли отражение в некоторых классификациях саркоидоза: при отсутствии признаков регрессии в течение длительного срока (обычно более 2 лет) говорят о хроническом течении болезни. Некоторые авторы используют термин «подострое течение» при затяжном течении заболевания с сохранением клинико-лабораторных признаков умеренной активности болезни [13, 18, 19].

Обсуждая необходимость разделения саркоидоза на «острый» и «хронический», следует учитывать, что данные термины отражают, в первую очередь, длительность существования патологии, а не степень выраженности симптомов болезни. Сроки хронизации различных заболеваний отличаются, но обычно патологический процесс называют хроническим, если он персистирует более 3 месяцев. Согласно этому правилу, впервые выявленный саркоидоз должен рассматриваться как острый в течение первых 3 месяцев вне зависимости от наличия или отсутствия критериев активности воспаления, что, учитывая возможность длительного бессимптомного существования болезни и ее склонность к многолетнему течению, лишено смысла. Принимая во внимание отсутствие четких временных рамок хронизации саркоидоза, целесообразно отказаться от использования в классификации терминов «острый» и «хронический».

### Классификация саркоидоза по активности системного воспаления

Наличие признаков активности воспаления и степени ее выраженности — важные характеристики саркоидоза. Под активностью саркоидоза понимают наличие клинических или лабораторных проявлений воспалительного процесса, связанного с формированием гранул, либо признаки текущего фиброзообразования. Установление симптомов активности саркоидоза позволяет формально обосновать необходимость назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии [5, 12].

Клинические синдромы Лефгрена и Хеерфорда, отдельные неспецифические симптомы (повышение температуры, снижение массы тела, слабость и т.д.) подразумевают наличие активного системного воспаления. Прогрессирующая симптоматика (например, прогрессирование признаков поражения легочной паренхимы на рентгенограмме или КТ, развитие функциональной недостаточности пораженного органа) свидетельствует

Таблица 1. Основные критерии активности воспаления при саркоидозе

Клинические	Инструментальные	Лабораторные
Лихорадка Узловатая эритема Увеит Ознобленная волчанка Макулопапулезная сыпь Утолщение рубцов Полиартралгия Лимфаденопатия Увеличение слюнных и слезных желез Спленомегалия Кардиальные и неврологические симптомы* Прогрессирование симптомов (диспноэ, кашель)	Прогрессирование рентгенологических симптомов Ухудшение функциональных параметров дыхания Изменения на ЭКГ* Положительный результат скинтиграфии с Ga <sup>67</sup> , Та	<b>Кровь:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперкальциурия, гиперкальциемия, повышение активности АПФ, содержания неоптерина, лизоцима, цитокинина, D-димера, печеночных ферментов;</li> <li>• лимфопения</li> </ul> <b>БАЛ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфоцитоз;</li> <li>• увеличение показателя соотношения CD4/CD8</li> </ul>

Примечание. \* — см. табл. 2 и 3.

32

об активном течении заболевания, в то время как регресс симптомов указывает на обратное. При бессимптомном течении саркоидоза или стабильной рентгенологической картине оценку активности воспаления можно дать на основании результатов исследования биомаркеров воспаления в крови или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При развитии саркоидного альвеолита на КТ обнаруживают изменения в легочной паренхиме по типу «матового стекла». К высокочувствительным методам оценки воспалительных изменений относится скинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография, однако их применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью [1, 5].

Ниже (табл. 1) перечислены основные критерии активности саркоидоза, рекомендованные к использованию экспертами WASOG. При этом в качестве критериев активности заболевания могут выступать симптомы вовлечения в процесс миокарда или нервной системы [20, 21].

Поражение миокарда диагностируют примерно в 1/4 случаев при аутопсии, хотя клинические симптомы выявляют лишь у 5% пациентов в виде аритмии (главным образом пароксизмов желудочковой тахикардии, реже фибрилляции и трепетания предсердий), атриовентрикулярной (АВ) блокады и блокады ножек пучка Гиса (БНПГ) при образовании гранулем в основании межжелудочковой перегородки, сердечной недостаточности вследствие активного гранулематозного миокардита либо клапанной недостаточности при формировании гранулем в папиллярных мышцах. Возможно развитие очагового постгранулематозного фиброза и аневризмы стенки миокарда. Вовлечение в патологический процесс

сердца при саркоидозе непредсказуемо и может быть первым признаком заболевания. Положительный результат стероидной терапии при вышеуказанных нарушениях подтверждает первоначальный диагноз. Критерии поражения миокарда при саркоидозе разработаны Министерством здоровья и благосостояния Японии (табл. 2) [22].

При нейросаркоидозе (табл. 3) наиболее часто поражаются черепные нервы, гипоталамус и гипофиз, но возможно вовлечение паренхимы головного мозга, менингеальных оболочек, ствола мозга, субэпендимальной пластинки желудочков, хориоидальных сплетений, а также сосудов, кровоснабжающих различные отделы нервной системы. Симптомы нейросаркоидоза могут быть как острыми, так и хроническими. Раздражение менингеальных оболочек может сопровождаться головной болью, ригидностью шейных мышц; поражение черепных нервов — синдромом Горнера, параличом Белла; при гипофизарных расстройствах возникает несхаранный диабет, синдром галактореи-аменореи. Проявлениями нейросаркоидоза могут также быть эписиндром, парезы и параличи, а кроме того — амнезия, деменция и сонливость вследствие гидроцефалии [23].

Интенсивное изучение патогенетических механизмов различных воспалительных заболеваний, в том числе саркоидоза, привело к тому, что за последние годы стали известны десятки новых маркеров воспаления [24]. Однако, как оказалось, ни один из них не может рассматриваться в качестве универсального критерия активности саркоидоза и предиктора его прогрессирующего течения.

Таблица 2. Критерии саркоидоза миокарда

1. Морфологическое подтверждение диагноза при выполнении эндомикардиальной биопсии
2. При отсутствии или отрицательном результате эндомикардиальной биопсии необходимо гистологическое подтверждение внесердечного саркоидоза и наличия одного из критериев группы А в сочетании с любым из критериев групп В, С, Д, Е
Группа А: полная блокада ПНПГ, отклонение электрической оси сердца влево, АВ-блокада, желудочковая тахикардия, ранняя желудочковая экстрасистолия, патологический зубец Q либо патологический ST-T-сегмент
Группа В: нарушение движения стенок миокарда, локальное истончение миокарда, дилатация желудочка
Группа С: дефект перфузии миокарда при скинтиграфии с <sup>207</sup> Tаллием либо патологическое накопление <sup>67</sup> Галлия или <sup>99m</sup> Технеция
Группа Д: снижение сердечного выброса
Группа Е: умеренная степень интерстициального фиброза или клеточной инфильтрации в биоптате миокарда

Таблица 3. Поражение нервной системы при саркоидозе

Формы нейросаркоидоза	Патологические симптомы и синдромы
Нейропатия черепных нервов	Симптомы поражения ЧМН (при поражении VII пары возможно сочетание с папиллоэдемой)
Асептический менингит	Менингеальные симптомы
Гидроцефалия	Сонливость, деменция
Церебральные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндокринные манифестации</li> <li>• Симптомы церебрального ангиита в виде психоза</li> <li>• Деменции, эписиндром</li> <li>• Нарушение концентрации внимания</li> <li>• Синдром автономной дисфункции (постуральная тахикардия)</li> </ul>
Спинальные проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Периферические парезы</li> <li>• Поперечная миелопатия с пара- и тетрапарезом</li> <li>• Автономная дизрефлексия</li> <li>• Радикулярные синдромы</li> </ul>
Периферическая нейропатия (редко)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Множественные мононейропатии; полирадикулопатии</li> <li>• Синдром Гийена–Барре</li> <li>• Симметричная дистальная полинейропатия</li> </ul>
Нейропатия мелких нервных волокон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симпатическая кардиальная денервация</li> <li>• Сенсорные расстройства (боль, парестезии)</li> <li>• Синдром постуральной тахикардии; диарея</li> <li>• Задержка мочи</li> <li>• Гастропарез</li> </ul>

Одним из первых биомаркеров, изучавшихся при саркоидозе, стал С-реактивный белок (в последующем его заменил т.н. высокочувствительный С-протеин), который, как и другой маркер — амилоид А, относится к острофазовым белкам воспаления. Несмотря на точность отражения активности текущего воспаления, надежность показателей острой фазы в оценке динамики гранулематозного воспаления при малой его активности оказывается недостаточной: средняя концентрация данных маркеров у больных со стабильным и хроническим, медленно прогрессирующим течением заболевания почти не отличаются от показателей контрольной группы [1, 24].

Более перспективными оказались исследования БАЛ. Принятым показателем активности саркоидоза служит лимфоцитоз жидкости БАЛ (число лимфоцитов в осадке — более 15% всех клеток), особенно при сопутствующей лимфопении [24]. Эти признаки лимфоцитарного альвеолита могут быть обнаружены даже при отсутствии изменений легочной паренхимы на КТ. Гиперкальциемия и гиперкальциурия — доступные для клинической практики маркеры активности болезни, однако следует учитывать, что уровень кальция повышается лишь у 1/3 больных с активным течением саркоидоза. Кроме того, клиническое значение имеет очень высокая гиперкальциемия (показанием для стероидной терапии служит концентрация кальция плазмы крови более 3 ммоль/л) [1].

В настоящее время внимание исследователей привлечено в основном к сложным и дорогостоящим методам оценки активности воспаления [24]. Чувствительность и надежность новых критериев в ряде случаев оказывается довольно высокой. Так, одним из наиболее точных показателей активности гранулематозного процесса оказался повышенный уровень растворимых рецепторов к интерлейкину 2 (sIL2R) в крови. Значение этого показателя коррелирует с числом и степенью активности Т-лимфоцитов в жидкости БАЛ, а следовательно, может косвенно отражать течение саркоидного альвеолита. Однако данные о его использовании в качестве предиктора тяжелого течения болезни противоречивы. По данным одних исследователей, повышение содер-

жания sIL2R в крови прогностически неблагоприятно [25], в то время как в других работах такой закономерности установлено не было [26].

Поскольку эпителиоидные клетки саркоидных гранулем синтезируют значительное количество ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), его уровень в сыворотке крови и жидкости БАЛ зависит от общего объема гранулематозной ткани [24]. Тем не менее, в многочисленных работах показано, что в сравнении с sIL2R уровень АПФ оказывается менее надежным критерием активности болезни. Это объясняется выраженным полиморфизмом гена, кодирующего АПФ, что оказывает существенное влияние на экспрессию фермента. Установлено также, что активность АПФ не может использоваться для прогноза течения заболевания при развитии органной дисфункции [1].

Уровень синтеза лизоцима эпителиоидными клетками при саркоидозе начинает повышаться в дебюте заболевания, в то время как его продукция клетками «старых» гранулем значительно снижается. Эта закономерность характерна примерно для 30% пациентов, что не позволяет использовать лизоцим для мониторинга течения всех случаев внутригрудного саркоидоза. В эпителиоидных клетках саркоидных гранул обнаруживают избыточное количество трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Было показано, что ТФР- $\beta$  подавляет высвобождение цитокинов альвеолярными макрофагами и лимфоцитами; при этом он участвует в синтезе молекул экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина и коллагена I типа) и таким образом способствует формированию легочного фиброза [24]. С его полиморфизмом связывают различие в скорости и выраженности развития фиброза при саркоидозе, но для клинической практики исследование этого цитокина не рекомендовано. У больных саркоидозом диагностируют повышение содержания  $\beta_2$ -микроглобулина (еще одного пептида, синтезируемого клетками эпителиоидно-клеточных гранул) в крови, жидкости БАЛ, а при нейросаркоидозе — в цереброспинальной жидкости, однако клинического применения этот метод не нашел вследствие недостаточно высокой чувствительности и специфичности [1, 24].



Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) играет значимую роль в формировании и поддержании гранулематозного процесса. Основным источником этого цитокина являются альвеолярные макрофаги и активированные Т-клетки, поэтому можно полагать, что его уровень отражает активность одной из начальных фаз иммунопатологического ответа при саркоидозе [24]. Высокая концентрация ФНО- $\alpha$  и его рецепторов считается одним из маркеров прогрессирования заболевания. Чувствительность другого биологического маркера — неоптерина, синтезируемого легочными макрофагами под действием  $\gamma$ -интерферона, — сравнима с чувствительностью sIL2R, однако его прогностическая ценность также оказалась невысокой. Представитель семейства хитиназ хитотриазидазы используется для селективной оценки активации легочных макрофагов и выявляется в повышенном титре примерно у 90% больных с активным течением саркоидоза. Содержание хитотриазидазы коррелирует с таковым sIL2R и ИЛ-2 в плазме крови, с рентгенологической стадией болезни и КТ-признаками легочного фиброза. Ее уровень в жидкости БАЛ повышается у больных с прогрессирующим течением саркоидоза. Интерлейкин 12 (ИЛ-12) также является продуктом синтеза альвеолярных макрофагов [24]. Его количество в сыворотке крови коррелирует с уровнем других маркеров активности, в частности АПФ и лизоцимом [1].

Концентрация иммуноглобулинов классов А и G в крови пациентов с признаками активного течения болезни так же, как компонентов системы комплемента (С3 и С4), оказывается достоверно ниже, чем при неактивной форме болезни, что связывают с их перераспределением в зоны гранулематозного воспаления. Содержание этих молекул в периферической крови меняется на фоне терапии гормонами, однако для разработки теста оценки активности болезни и ее прогноза данных оказывается недостаточно [1].

Измерение содержания ИЛ-8 в жидкости БАЛ может оказаться полезным для оценки прогноза течения саркоидоза. Этот цитокин синтезируется альвеолярными макрофагами и обнаруживается в повышенном количестве в жидкости БАЛ больных идиопатическим легочным фиброзом и при хроническом саркоидозе, что открывает перспективы его исследования для ранней диагностики постгранулематозного фиброза. В настоящее время получила подтверждение концепция о том, что причиной прогрессирования саркоидоза и формирования необратимых изменений при этом заболевании может быть изменение спектра цитокинов, синтезируемых Т-хелперами (Th) разных типов [27]. Повышение интенсивности синтеза цитокинов Th<sub>1</sub>-спектра (в частности, интерферона  $\alpha$ ) может знаменовать собой начало активизации профибротических процессов. Обнаружено, что клетки моноцитарно-макрофагальной системы (в частности, альвеолярные макрофаги) могут индуцировать дифференцировку Т-клеток в Th<sub>1</sub>, например, за счет синтеза ИЛ-12 и ИЛ-18. Однако оказалось, что сам по себе уровень цитокинов Th<sub>1</sub>-спектра не является отражением интенсивности и выраженности процесса фиброобразования (так, было показано, что концентрация ИЛ-12 коррелирует с клиническими маркерами активности саркоидоза, но не коррелирует с рентгенологическими стадиями болезни).

Разработке методов ранней диагностики легочного фиброза в настоящее время уделяют пристальное внимание. Предварительные данные позволяют считать перспективными исследования маркеров фиброгенеза

в лаважной жидкости и легочных биоптатах: например, N-терминального пептида проколлагена III типа, фибронектина, VEGF (важного фактора роста фибробластов и маркера неоангиогенеза) у больных с признаками саркоидоза легких [24]. Известно, что альвеолярные макрофаги участвуют в процессе фиброгенеза. Эти клетки экспрессируют факторы, способствующие росту фибробластов и клеток сосудистого эндотелия. В одном из исследований было показано, что уровень одного из таких факторов, а именно YKL-40, повышен у 60% больных саркоидозом легких, однако важность его оценки для прогноза течения заболевания пока не ясна [28].

Изучение патофизиологических механизмов хронизации гранулематозного процесса позволило сделать вывод о том, что длительное прогрессирующее течение болезни связано с продолжающимся «накоплением» иммунокомпетентных клеток в пораженных тканях вследствие увеличения интенсивности их миграции из кровотока и местной пролиферации при значительном замедлении процессов естественной гибели клеток (апоптоза). В отличие от больных с 1-й стадией заболевания (т.е. пациентов с высокой вероятностью спонтанной ремиссии) длительному и прогрессирующему течению саркоидоза сопутствует нарушение экспрессии циркулирующими моноцитами генов, ответственных за обеспечение и жизненного цикла, что продлевает время «активного» существования клеток. По-видимому, такие нарушения имеют врожденный характер, либо могут возникать под влиянием внешних факторов [29].

Прогностическая значимость повышения содержания в крови и жидкости БАЛ больных саркоидозом других биологически активных молекул, в частности хемокинов (RANTES, MIG, PARK), продуктов оксидативного стресса (супероксид анионов),  $\gamma$ -глобулинов, эндотелина-1, D-димера, а также таких белков острой фазы воспаления, как церулоплазмин, гаптоглобин- $\beta$ ,  $\alpha_1$ -антитрипсин, пока остается неопределенной и продолжает изучаться [5, 1].

### Фенотипы саркоидоза

Таким образом, попытки отыскать универсальный маркер активности и прогноза течения саркоидоза не привели к успеху. Вполне вероятно, что единого маркера не существует, но резонно предположить, что для каждого клинического варианта (фенотипа) болезни существует оптимальная комбинация показателей, имеющих наилучшие параметры чувствительности и специфичности. Именно поэтому в последнее время вопросам выделения фенотипов саркоидоза стали уделять большое внимание. Предполагают, что в результате установления стойких генотипически-фенотипических связей (текущие исследования касаются в основном изучения генов главного комплекса гистосовместимости) можно будет выделить группы пациентов с высоким риском тяжелого или осложненного течения саркоидоза. При создании новых протоколов по изучению фенотипов саркоидоза используют данные многочисленных эпидемиологических исследований. В исследовании ACCESS было показано, что 1/2 всех больных страдает только «внутригрудным» саркоидозом (поражение легких и/или внутригрудных лимфоузлов), в 30% случаев в процесс вовлекаются 2 органа, и лишь у 13% пациентов обнаруживаются признаки мультиорганного поражения. В другом исследовании среди 75 выбранных родственных пар (дети,

имеющие общих родителей) лишь у 50 фенотипы болезни оказались схожими (острое либо хроническое течение болезни). У остальных пар фенотипы саркоидоза были дискордантными [30].

Четкая сегрегация фенотипов заболевания осложняется значительной вариабельностью клинической картины саркоидоза, хотя у больных различных этнических групп описаны достоверные различия в частоте вовлечения в процесс разных органов и в тяжести их поражения. Так, у лиц европейской расы острые формы саркоидоза встречаются намного чаще и имеют благоприятный прогноз (самопроизвольное излечение более чем в 90% случаев) течения по сравнению с афроамериканцами и жителями Карибского региона (у них отмечается низкая степень спонтанной регрессии узловатой эритемы, и существенно возрастает частота тяжелых прогрессирующих внелегочных проявлений саркоидоза).

На сегодняшний день очерчены лишь несколько фенотипов болезни. В первую очередь, это касается больных с синдромом Лефгрена и Хеерфорда, которые в большинстве случаев имеют хороший прогноз заболевания. Однако известно, что у 10–20% пациентов с данными формами саркоидоза течение заболевания становится хроническим и требует назначения иммуносупрессивной терапии. Исследования HLA-генотипа показало, что спонтанная ремиссия при синдроме Лефгрена связана с определенным гаплотипом (*DR3/DQB1\*0201*), что можно использовать для выполнения скрининговых тестов [20].

Больных с признаками мультиорганного поражения в дебюте заболевания относят к отдельному фенотипу саркоидоза. У таких пациентов существует высокий риск неблагоприятного исхода даже при высокой степени активности воспаления. Поскольку на сегодняшний день методов ранней идентификации этой подгруппы больных не найдено, определенные надежды возлагают на будущие генетические исследования [13].

### Выделение тяжелых и прогностически неблагоприятных форм саркоидоза

Использование методов позитронно-эмиссионной томографии и сцинтиграфии при саркоидозе показало, что воспалительный процесс в лимфоузлах, легочной ткани и других органах может протекать без клинических, лабораторных и рентгенологических симптомов заболевания. Следовательно, обнаружение признаков активности воспаления при этом заболевании не следует рассматривать как абсолютное показание к началу противовоспалительной терапии, особенно если заболевание не снижает качество жизни пациента и склонно к самопроизвольному купированию. Хотя высокая воспалительная активность часто предполагает хороший ответ на иммуносупрессивную терапию, отдаленный прогноз заболевания определяется главным образом тяжестью процесса, а не его текущей активностью. Тяжелое неблагоприятное течение саркоидоза констатируют в случаях прогрессирующей рентгенологической симптоматики поражения легочной паренхимы и развития т.н. функциональной респираторной недостаточности (значимой редукции диффузионной способности легких либо снижения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ менее 80% должной величины), поражения кожи по типу *lupus pernio*, появления очагов большого размера в веществе головного и спин-

ного мозга, гипоталамических расстройств, нефролитиаза, костных кист, при различных вариантах поражения сердца, нарушении зрения и др. В дебюте заболевания признаки тяжелого течения обычно отсутствуют; они появляются и прогрессируют постепенно, а предсказать их возникновение и скорость развития часто не удается. Так, в исследованиях, посвященных патогенезу легочного фиброза, показано, что в отличие от идиопатических интерстициальных пневмоний при саркоидозе это осложнение встречается реже и развивается спустя многие годы от начала болезни [25, 31].

Оценка степени тяжести и прогноза течения саркоидоза должна основываться на анализе всего спектра имеющихся у пациента органических поражений, однако в настоящее время метод оценки тяжести саркоидоза при мультиорганном поражении окончательно не разработан. В протоколах наиболее широкомасштабного международного исследования по саркоидозу ACCESS предусматривалась одновременная оценка 14 наиболее часто страдающих органов и систем: легкие, нервная система, внегрудные лимфоузлы, почки, сердце, кожа, глаза, печень, костный мозг, селезенка, кости (и суставы), ЛОР-органы, слюнные железы, мышцы. Исследовалось также нарушение обмена кальция [30]. При всех очевидных плюсах мультидисциплинарного подхода к оценке системной патологии в рутинной практике подобный протокол представляется весьма громоздким и трудным для выполнения. В любом случае врач должен стремиться диагностировать признаки поражения органов и систем и оценить возможные последствия такого поражения.

Так, например, вовлечение глаз может протекать по типу переднего увеита, заднего увеита либо панувеита. В то время как первый вариант ассоциируется с благоприятным прогнозом и склонностью к ремиссии в большинстве случаев (примерно у 60% пациентов), два последних варианта относятся к первично хроническим и характеризуются частой рефрактерностью к терапии глюкокортикоидами.

Неврологические признаки саркоидоза также ассоциируются с его хроническим течением, хотя положительный результат стероидной терапии отмечается в большинстве случаев. При поражении спинного или головного мозга (особенно очагами большого размера) возникает потребность в многолетней гормональной терапии. Развитие эписиндрома свидетельствует о хроническом течении саркоидоза и плохом прогнозе. В то же время некоторые неврологические симптомы (например, паралич VII пары черепно-мозговых нервов) могут исчезать спонтанно [23].

Связанная с саркоидозом гиперкальциемия может разрешиться самостоятельно и довольно быстро, а ассоциированный с гиперкальциемией нефролитиаз уже относят к признакам неблагоприятного и хронического течения болезни. Однако известно, что и эти симптомы могут купироваться на фоне терапии глюкокортикоидами или антималярийными препаратами. Появление костных кист свидетельствует о хроническом течении патологии и неадекватном результате стероидной терапии [31].

В настоящее время принято считать, что наличие «функциональной респираторной недостаточности» при саркоидозе легких не может служить абсолютным показанием к началу иммуносупрессивной терапии вследствие условности пограничных значений указанных функциональных параметров, слабой корреляции этого признака с другими (в частности, рентгенологическими) характеристиками болезни. Тем не менее, функциональное и рентгенологическое обследование остаются основными

методами объективного контроля течения внутригрудного саркоидоза. При этом одним из наиболее чувствительных функциональных показателей, характеризующих легочный фиброз, оказывается диффузионная способность легких [31]. При формулировании врачебного заключения наличие «функциональной респираторной недостаточности», как и других признаков неблагоприятного и тяжелого течения саркоидоза, следует указывать в разделе осложнений основного заболевания.

Таким образом, трудность создания классификации саркоидоза обусловлена не столько ограниченными возможностями оценки активности или степени распространения патологического процесса, сколько многообразием клинических форм системного заболевания и сложностью прогнозирования его течения. Излишняя детализация, использование терминологии, допускающей различное толкование, внедрение в классификацию новых рубрик создает эффект ее перегруженности и осложняет практическое применение. Стремление к максимальному упрощению классификации побудило авторов статьи отказаться от использования таких устоявшихся терминов, как «острый» и «хронический» саркоидоз, рентгенологических стадий болезни и ограничить количество категорий, отражающих «активность» и «тяжесть» заболевания. Учитывая тенденцию саркоидоза к многолетнему течению, необходимость длительного наблюдения за пациентом, при формулировке диагноза целесообразно указать динамику течения болезни. Это важно для выделения групп пациентов с прогрессирующим саркоидозом и больных, резистентных к проводимому лечению. Авторы считают, что приведенная ниже классификация не может считаться окончательной, но представляется достаточно удобной для клинического применения.

### Классификация саркоидоза

До получения морфологического подтверждения саркоидоза следует указывать: «Морфологически не верифицирован».

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования).

2. Активность:

- 0 ст. (бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления);
- 1 ст. (выставляется при обнаружении клинико-лабораторных признаков воспалительной активности заболевания; при наличии полной клинической картины вместо стадии можно указать «синдром Лефгрена», «синдром Хеерфорда», при редуцированных синдромах возможно использование термина «с неспецифическими проявлениями активности»).

3. Течение: стабильное (отсутствие динамики течения заболевания в ходе наблюдения), прогрессирующее, регрессирующее (при наличии динамики симптомов болезни).

4. Осложнения: функциональная недостаточность (например, респираторная, кардиальная и т.п.) и/или выявленные стойкие структурные изменения ткани (легочный фиброз, кальцинаты лимфоузлов, костные кисты и т.п.).

Примеры формулировки диагноза:

1. Саркоидоз внутригрудных лимфоузлов, морфологически не верифицированный. Синдром Лефгрена, регрессирующее течение.

2. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов, активность 0 ст., стабильного течения.

3. Саркоидоз внутригрудных лимфоузлов с неспецифическими проявлениями активности, стабильное течение.

4. Саркоидоз легких, осложненный начальными проявлениями легочного фиброза, активность 0 ст. Множественные кальцинаты внутригрудных лимфоузлов.

5. Саркоидоз легких, сердца, кожи прогрессирующего течения, осложненный функциональной респираторной недостаточностью, полной атриовентрикулярной блокадой.

6. Саркоидоз головного мозга, активность 1 ст., прогрессирующее течение. Эписиндром.

### REFERENCES

1. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clinics in Chest Medicine*. 2008; 29: 445–458.
2. Baughman R., Lower E., du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003; 361: 1111–1118.
3. Drent M., Costabel U. Sarcoidosis. *Eur. Resp. Monograph*. 2005; 32: 259–266.
4. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 736–755.
5. James G. Sarcoidosis. *Postgrad. Ed. J*. 2001; 77: 177–180.
6. Sarqoidoz: ot gipotezy' q praqtique / Pod red. A.A. Wizelia. Kazan': Izdatel'stvo «FE'N», Aqademiia nauq RT. 2004. 348.
7. Dmitrieva L.I., Stepanian I.E'. Sarqoidoz organov dy'haniia: voprosy' e'tiologii, patogeneza, klassifikatsiia, rentgenodiagnostika. *Vestn. rentgenologii i radiologii*. 1998; 4: 33–39.
8. Sarqoidoz / Pod red. A.G. Homenqo, O. Shvai'gera. *M.: Medicina*. 1982. 292.
9. Sarqoidoz: uch.-metod. posobie dlia slushatelei poslevuzovsqogo i dopolnitel'nogo prof. obrazovaniia / Pod red. A.G. Chuchalina. *Kazan'*. 2010. 58.
10. Sarqoidoz: monografiia / Pod red. A.A. Wizelia. *M.: Atmosfera*. 2010. 416.
11. Sharma R., Guleria R., Mohan A., Das C. Scadding criteria for diagnosis of sarcoidosis: is there a need for change? *Chest*. 2004; 126: 754.
12. Lynch J., Ling Y., Koss M., White E. Pulmonary sarcoidosis. *Semin. Resp. Crit. Care Med*. 2007; 28: 53–74.
13. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis. *Clin. Chest Med*. 2008; 29: 565–574.
14. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin. Chest Med*. 2008; 29: 445–458.
15. Siltzbah L. Current thoughts on the epidemiology and etiology of sarcoidosis. *Am. J. Med*. 1965; 39: 361–368.
16. Siltzbah L. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med. Clin. North Am*, 1967; 51: 483–502.
17. Katz S. Clinical presentation and natural history of sarcoidosis / B. Fanburg (ed.). Sarcoidosis and other granulomatous diseases of the lung. *N.-Y.: Marcel Dekker*. 1983. 3–36.
18. Sipahi Demirkok S., Basaranoglu M., Dervis E. et al. Analysis of 87 patients with Lofgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis. *Respirology*. 2006; 4: 456–461.
19. Porter N., Beynon H., Randeve H. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *Q. J. Med*. 2003; 8: 553–561.

20. Martinetti M., Tinelli C., Kolek V. et al. The sarcoidosis map. A joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 152: 557–64.
21. Consensus conference: activity of sarcoidosis. *Eur. Resp. J.* 1994; 7: 624–627.
22. Shimada T., Shimada K., Sakane T. et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and the evaluation of the effect of steroid therapy by Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. J. Med.* 2001; 110: 520–527.
23. Hoitsma E., Sharma O. Neurosarcoidosis. *Eur. Resp. Mon.* 2005; 32: 164–187.
24. Gerke A., Hunninghake G.. The immunology of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2008; 29: 379–390.
25. Rothkrantz-Kos S., van Dieijen-Visser M., Mulder P. et al. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1510–1517.
26. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur. Resp. J.* 1998; 12: 716–738.
27. Grutters J., Fellrath J.-M., Mulder L. et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2003; 124: 186–195.
28. Johansen J., Milman N., Hansen M. et al. Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis — a potential marker of disease activity? *Resp. Med.* 2005; 99: 396–402.
29. Dai H., Guzman J., Costabel U. Increased expression of apoptosis signaling receptors by alveolar macrophages in sarcoidosis. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 1451–1454.
30. Judson M., Baughman R., Teirstein A. et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS propose instrument. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 75–86.
31. Wasfi Y., Rose C., Murphy J. et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2010; 129: 1234–1245.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Терпигорев Станислав Анатольевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кардиопульмонологического отделения ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Тел.: (495) 631-72-86

Е-mail: smith42@yandex.ru

**Эль Зейн Биал Амин**, аспирант кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

**Верецагина Виктория Михайловна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинической лаборатории ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

**Палеев Николай Романович**, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедры терапии ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2