

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И. А. ПАЛЬЧИКОВА<sup>2</sup>, Г. М. ЧЕРНЯВСКАЯ<sup>1</sup>, Т. П. КАЛАЧЕВА<sup>1</sup>, И. Л. ПУРЛИК<sup>1</sup>, О. А. ДЕНИСОВА<sup>1</sup>, Т. М. ПОПОНИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, Россия

<sup>2</sup>ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия

Саркоидоз представляет собой системное заболевание, характеризующееся развитием хронического иммунного воспаления и образованием гранулем. С целью изучения патоморфологических особенностей гранулемы важно знать клинико-морфологические и иммунологические варианты течения процесса.

В последнее время отмечена отрицательная тенденция в динамике патоморфоза саркоидоза. В этой связи важным является изучение вопросов прогнозирования развития данного заболевания, в том числе и особенностей течения гранулематозного воспалительного процесса при различных клинических вариантах с точки зрения не только диагностики, но и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с этой патологией.

**Ключевые слова:** саркоидоз, эпителиоидно-клеточная гранулема, патоморфология гранулемы, цитокины, морфологические варианты саркоидоза, предикторы прогноза при саркоидозе

**Для цитирования:** Пальчикова И. А., Чернявская Г. М., Калачева Т. П., Пурлик И. Л., Денисова О. А., Попонина Т. М. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 48-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-48-54

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARRALLELS IN THE COURSE OF RESPIRATORY SARCOIDOSIS

I. A. PALCHIKOVA<sup>2</sup>, G. M. CHERNYAVSKAYA<sup>1</sup>, T. P. KALACHEVA<sup>1</sup>, I. L. PURLIK<sup>1</sup>, O. A. DENISOVA<sup>1</sup>, T. M. POPONINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

Sarcoidosis is a systemic disease characterized by the development of chronic immune inflammation and formation of granulomas. It is important to know clinical, morphological and immunologic variants of the course of this disease in order to investigate the pathomorphologic parameters of the granuloma.

Of late negative trends have been observed in the changes of sarcoidosis pathomorphology. Due to the above it is important to investigate predictors for the course of this disease, including specific parameters of granulomatous inflammatory process in various clinical variants not only from the point of view of diagnostics but further management tactics for those suffering from this disease.

**Key words:** sarcoidosis, epithelioid cell granuloma, granuloma pathomorphology, cytokines, morphological variants of sarcoidosis, sarcoidosis prognostic predictors

**For citations:** Palchikova I. A., Chernyavskaya G. M., Kalacheva T. P., Purlik I. L., Denisova O. A., Poponina T. M. Clinical and morphological parrallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 3, P. 48-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-48-54

Многочисленные работы по изучению саркоидоза свидетельствуют о росте заболеваемости и распространенности данной патологии во всем мире [12]. По данным нашего исследования, заболеваемость саркоидозом по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия в Томской области увеличилась более чем в 2 раза (с 1,5-2,0 до 4,6 на 100 тыс. населения в 2007-2011 гг., что больше общероссийских данных в 1,5 раза) [6].

Согласно современным данным литературы, саркоидоз представляет собой полисистемное заболевание, до настоящего времени неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием иммунного воспаления и формированием эпителиоидно-клеточных гранулем без некроза, в конечном итоге с исходом в разрешение или фиброз [17, 18]. Наиболее часто при этой патологии поражаются лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, реже – кожа, кости, орган зрения и другие органы. Современные

представления о саркоидозе позволяют выделить несколько вариантов течения болезни: спонтанная регрессия, регрессия на фоне лечения, стабилизация состояния (спонтанная или индуцированная терапией), прогрессирование, волнообразное течение, рецидив [4, 5, 17, 18]. В последнее время отмечена отрицательная тенденция патоморфоза саркоидоза. Это проявляется ростом числа больных с диффузными, генерализованными, конгломеративными и инфильтративно-пневмоническими формами саркоидоза органов дыхания с более яркой клиникой и частыми осложнениями, а также зачастую неэффективностью гормональной терапии, частыми рецидивами и более редкой спонтанной регрессией патологического процесса. Следует отметить, что именно рецидивирующая и прогрессирующая формы заболевания требуют пожизненного наблюдения, а также разработки научно обоснованных программ ранней диагностики саркоидоза, что за-

ставляет искать новые подходы к оценке прогноза заболевания, позволяющие определять дальнейшую врачебную тактику [8].

По данным отечественных и зарубежных исследований, критериями благоприятного течения заболевания являются: своевременное выявление процесса с умеренной распространенностью без пневмосклеротических изменений в легких; небольшое число внелегочных проявлений; умеренной степени выраженности исходные иммунологические отклонения в виде снижения Т-клеточного иммунитета; отсутствие тяжелой сопутствующей патологии; исходные функциональные показатели легких без выраженных изменений; острое течение с лихорадкой, лабораторными изменениями показателей крови, а также высоким лимфоцитозом в бронхоальвеолярном секрете и наличием узловой эритемы [4, 12]. Проблема рецидивов саркоидоза является весьма актуальной, так как их частота составляет, по данным разных исследований, от 8 до 74% [21]. Вероятность развития рецидивов саркоидоза повышают следующие факторы: отсутствие спонтанной ремиссии после первичного выявления заболевания, факт применения глюкокортикостероидов (ГКС) в прошлом, наличие нервно-эмоционального напряжения, женский пол, возраст более 40 лет, серьезные сопутствующие фоновые заболевания, эозинофилия периферической крови, гипотиреоз, низкий уровень кортизола ( $< 200$  нмоль/л), отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 65\%$  от должных величин, распространенное поражение легких и пр. [13].

Важным является создание на основе критериев риска прогностической модели течения саркоидоза. Такие работы проводились и российскими исследователями. Так, на основании установленных факторов риска Н. А. Саликовой была предложена дифференциально-диагностическая балльная таблица по расчету риска развития рецидива у больных саркоидозом органов дыхания [12]. По результатам исследования к факторам риска отнесены: наличие остеопороза, женский пол, выраженность ожирения по индексу массы тела, возраст более 41 года, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; общий пропептид проколлагена I типа, паратгормон, латентное течение заболевания. А. А. Зайцев и др. к факторам, ассоциированным с рецидивирующим течением саркоидоза, отнесли: возраст более 35 лет, ФЖЕЛ  $< 85\%$  от должной, наличие клинических проявлений саркоидоза (одышка, кашель, слабость); терапия системными ГКС в анамнезе [8].

В ходе наблюдения за пациентами с саркоидозом О. А. Денисовой были выделены 3 группы: с регрессом, со стабилизацией процесса и прогрессирующим заболеванием. В 69,4% случаях заболевание регрессировало без использования гормональной терапии, у 24,2% пациентов наблюдалось прогрессирование. Прогрессирующее течение встречалось

чаще в группе с наличием официальных профессиональных вредностей химической природы. По результатам исследования прогнозирующими предикторами клинического течения саркоидоза служили повышенные уровни цитокинов сыворотки крови TNF- $\alpha$  ( $\alpha$ -фактор некроза опухоли), IL-8, IL-6. Исследование показало, что в группе прогресса заболевания отмечалось значительное повышение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6 (TNF- $\alpha$  коррелировал с лихорадкой, кашлем, снижением массы тела). В группе регресса концентрация IL-8 была достоверно ниже, чем при прогрессирующих формах заболевания, в группе со стабилизацией процесса уровни цитокинов существенно не отличались. В группе контроля уровень всех исследуемых цитокинов был значительно ниже по сравнению с группой больных [7, 22, 24].

Изучение клинико-морфологических параллелей течения саркоидоза представляется для исследователей интересным с точки зрения прогнозирования течения саркоидоза.

Золотым стандартом нозологической диагностики саркоидоза является морфологическое исследование пораженного органа (биоптата бронхов, легкого и/или лимфатических узлов и т. д.). Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и международным соглашениям, необходимо наличие 3 критериев для установления диагноза саркоидоза:

- 1) соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу;
- 2) выявление эпителиоидных гранул без некроза при исследовании биопсийного материала;
- 3) исключение других причин гранулематозных изменений [1, 13].

Отсутствие, как правило, одного из указанных критериев приводит к неправильному диагнозу [1]. Клиническая картина саркоидоза определяется количеством пораженных органов, выраженностью общевоспалительных симптомов и степенью структурно-функциональных изменений в пораженном органе. Воспалительный процесс протекает с различной степенью активности, который модулируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитами [21, 23, 24].

Однако из-за недостаточности описания в литературе детальных клинико-морфологических сопоставлений остается открытым вопрос, соответствуют ли такому многообразию клинических проявлений болезни какие-либо структурные особенности течения гранулематозного воспалительного процесса и соответствуют ли такой разнородной клинической картине саркоидоза какие-либо морфологические и иммунологические особенности гранулематозного воспаления.

Большинство работ, посвященных морфологии саркоидоза, описывают типичную картину. Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидно-клеточная гранулема. Одновременно с гранулемами развиваются васкулит и лимфо-

идно-макрофагальная инфильтрация пораженного органа, приводя к обструкции или окклюзии просвета сосуда с развитием в последующем ишемического некроза. Гранулематозное поражение вен преобладает. Саркоидная гранулема – это компактное скопление мононуклеарных фагоцитов-макрофагов и эпителиоидных клеток. Гранулема имеет ряд морфологических признаков, отличающих ее от гранулем при других заболеваниях. В частности, это правильная однотипная форма, четкие границы гранулемы, состоящие преимущественно из гистиоцитарных элементов, отсутствие экссудативного воспаления с перифокальной неспецифической реакцией, наличие перифокальной мононуклеарной зоны, состоящей из лимфобластов и лимфоцитов, отсутствие в центре гранулемы творожистого некроза, раннее развитие кольцевидного склероза [15]. Типовой комплекс используемых гистологических окрасок дает негативные результаты [2, 3]. В центре гранулемы могут быть видны зернистые массы, окрашенные эозином; эта зона напоминает фибриноидный некроз, но не является зоной казеозного некроза [16]. В центре отдельных гранулем можно видеть гигантские клетки типа Пирогова – Лангханса, встречаются и клетки инородных тел. В цитоплазме этих клеток нередко обнаруживают кристаллоидные включения, астероидные тельца и тельца Шауманна, которые, однако, не являются специфичными для саркоидоза. Большая часть лимфоцитов в ткани легких при саркоидозе представлена в основном Т-клетками. Среди Т-лимфоцитов преобладают хелперы. Для саркоидных гранулем характерно наличие вокруг них концентрически расположенных коллагеновых волокон. Импрегнация нитратом серебра по методу Фуга выявляет ретикулиновые волокна как вокруг гранулемы, так и внутри ее [19]. В 80% фибробластических элементов по периферии гранулем экспрессируют гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA), это подтверждает их миофибробластическую природу. В стадии фиброзных изменений клетки гранулемы замещаются фибробластическими элементами, ретикулиновые волокна превращаются в коллагеновые, преимущественно 1-го типа. Для саркоидоза характерен перигранулемный тип фиброобразования, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид, который обеспечивается периферически расположенными  $\alpha$ -SMA – положительными миофибробластами [2, 10]. Редко в гранулеме может возникать фокальный коагуляционный некроз (является одним из вариантов саркоидоза – некротизирующий саркоидный гранулематоз). При электронной микроскопии в эпителиоидных клетках обнаруживаются многочисленные эндоплазматические везикулы с достаточно частыми разобщениями.

Саркоидная гранулема имеет стадийность развития. Выделяют раннюю, или макрофагальную, гранулему, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, гранулему со скоплением

эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии, эпителиоидно-лимфоцитарную гранулему, появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», а в последующем клеток Пирогова – Лангханса), ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроз эпителиальных клеток, центральный фибриноидный, грануляционный, коагуляционный некроз, гранулему с парциальным фиброзом, иногда напоминающую амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна, гиалинизирующую гранулему [4, 5, 14].

Отечественные авторы выделяют так называемые три стадии формирования гранулемы – пролиферативную (гиперпластическую), гранулематозную и фиброзно-гиалинозную. Считается, что гиперпластическая и гранулематозная стадии являются выражением нарастания напряженности клеточного иммунитета, а фиброзно-гиалинозные изменения – морфологическим признаком наступления фазы иммунологического истощения [5].

При саркоидозе легких формированию гранулем предшествует развитие альвеолита, нередко определяемого как «предгранулематозная» фаза [12]. По данным ряда авторов, сопутствующий гранулематозному поражению альвеолит наблюдают в 62% случаев [5]. Альвеолит при саркоидозе характеризуется низкой степенью активности воспаления и не ведет к развитию интерстициального фиброза [23, 24]. В отдельных случаях альвеолит может подвергаться обратному развитию, например при синдроме Лефгрена [10, 14]. Развитие фиброза при саркоидозе связано с длительностью и выраженностью повреждения альвеол. Следует отметить, что иногда саркоидоз органов дыхания сопровождается развитием выраженного фиброза, вплоть до образования «сотового легкого». При микроскопическом исследовании установлено, что в этих случаях выраженный фиброз в исходе гранулем был локализован в области бронхиолоальвеолярного перехода, являющейся нишей стволовых клеток легочного эпителия и стромы [10].

Саркоидные гранулемы разрешаются рассасыванием либо подвергаются гиалинизации. При последнем варианте часто развивается узелковый фиброз, иногда с сохраняющимися гранулемами. Поэтому для уточнения активности воспаления изучают цитограммы бронхоальвеолярного смыва, получаемого с помощью лаважа (результативность составляет 91,3%).

Макроскопически саркоидные гранулемы выявляют обычно билатерально, преимущественная локализация – в верхних двух третях легких. На более поздних стадиях наблюдают фиброз в верхних долях легкого, кальцификаты в этих зонах встречаются редко. Иногда можно наблюдать полости больших размеров, однако подплевральные соты встречаются во много раз реже, чем при других интерстициальных заболеваниях. Считается, что соты

формируются из бронхиолоэктазов и из растянутой фиброзом ткани легких. Эмфизема при саркоидозе обструктивная, наблюдается только при наличии в хрящевых и мембранозных бронхах гранулем, приводящих к их сужению [15, 17].

Гранулемы при саркоидозе называют иммунными, так как содержат большое число лимфоцитов [10]. Д. Н. Маянский называл саркоидные гранулемы «аварийными органами иммунитета», в них происходят иммунные реакции, направленные на элиминацию неустановленных пока антигенов [10, 14]. Иммунологическая характеристика клеток саркоидного инфильтрата указывает, что гранулема образуется в ответ на персистирующий (и, по всей видимости, мало деградирующий) антигенный стимул, который запускает локальный иммунный ответ, опосредованный Th1-клетками. Вследствие их хронической стимуляции макрофаги локально выделяют медиаторы воспаления, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует развитию саркоидной гранулемы. При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что Т-лимфоциты в гранулемах распределяются следующим образом: CD4-клетки, экспрессирующие маркеры активации HLA-DR, VLA-1 и CD25 (IL-2R), располагаются преимущественно во внутренних зонах гранулем, тогда как CD8-лимфоциты (супрессорно-цитотоксические), экспрессирующие меньшее число маркеров, – в наружных зонах. При активном течении саркоидоза соотношение CD4/CD8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так называемый «субпопуляционный индекс», может достигать 10 (при нормальном соотношении 2:2) [14]. Этот индекс принято считать специфическим показателем активности саркоидоза (при Th/Ts > 3,5 его чувствительность составляет 53%, специфичность – 94%). Гранулема при саркоидозе не является застывшим образованием – есть определенная динамика формирования, роста, «созревания» гранулемы, и на всех этих этапах жизненного цикла большую роль играют цитокины, способствующие межклеточному взаимодействию макрофагов, лимфоцитов и на более поздних стадиях – фибробластов [14, 24].

Для выявления особенностей гранулематозного воспалительного процесса при различных вариантах клинического течения и при гормональной терапии необходимы количественные методы оценки. Сообщения о подобных подходах к исследованию гранулематозного процесса в литературе единичны. Так, в работе Е. В. Гончарова на основе данных корреляционного анализа по совокупности клинических и морфометрических показателей материалов биоптатов легких и лимфоузлах выделила два типа тканевых реакций при саркоидозе – с минимальным фиброзом (высокая местная активность) и выраженным фиброзом (низкая местная активность). Клинически вариант с минимальным фиброзом характеризовался острым и подострым началом

заболевания, более высокими лабораторными показателями активности (гиперфибриногенемия, повышение палочкоядерных нейтрофилов, гипергаммаглобулинемия) и более тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания (по рестриктивному типу). Вариант с выраженным фиброзом наблюдался у больных с бессимптомным началом и скудными проявлениями заболевания. Тип тканевой реакции с минимальным фиброзом характеризовался высокой объемной плотностью гранулематоза и низкой – фиброза, крупными гранулемами и высоким содержанием в них гигантских клеток. Тип тканевой реакции с выраженным фиброзом отличает распространенный фиброз, мелкие размеры гранулем и низкое содержание в них гигантских клеток. В паренхиме легких при обоих типах тканевых реакций распространенность альвеолита и фиброза была похожей, но при низкой активности в 2 раза больше выражен фиброз межальвеолярных перегородок. Автор отметила, что ГКС модулируют течение гранулематозного воспалительного процесса при саркоидозе, но не изменяют тип тканевой реакции. При низкой местной активности под влиянием ГКС увеличивается содержание гранулем с перигранулематозным фиброзом, снижаются клеточность гранулем и содержание в них лимфоцитов. При высокой местной активности достоверно увеличивается число гранулем с перигранулематозным фиброзом. Местное применение ГКС подавляет экссудативный компонент экспериментального гранулематозного воспаления, уменьшая распространенность и выраженность альвеолита, эмфиземы и гиперплазии лимфоидных фолликулов, а также снижение цитоза жидкости бронхоальвеолярного смыва и содержания в эндопальмональной цитогамме лимфоцитов и многоядерных макрофагов [15].

Подобные варианты течения саркоидоза на основании клинико-морфологических и иммунологических исследований в эксперименте на мышах выделила Л. П. Михайлова:

- 1) с выраженными клиническими проявлениями, преобладанием гранулематоза и преимущественно клеточными иммунологическими реакциями;
- 2) со скудной клинической симптоматикой, выраженным фиброзом и преобладанием гуморальных иммунологических реакций.

У больных саркоидозом 1-й группы, в отличие от больных 2-й группы, отмечалась более высокая продукция цитокинов, потенцирующих преимущественно клеточное звено иммунного ответа (ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ ), цитокинов, играющих ключевую роль в формировании гранулем (ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ), что отражает преобладание клеточных иммунологических реакций, определяющих эффективную элиминацию возбудителя. При саркоидозе и в эксперименте при введении вакцины БЦЖ-М мышам выявлены иммуноморфологические особенности гранулематозного воспаления, которые определялись генетически обусловленным преобладанием клеточных или

гуморальных иммунологических реакций. У мышей линии С57В1/6 по сравнению с Balb/c гранулематозный воспалительный процесс более выраженный и распространенный. При преобладании гуморальных иммунологических реакций гранулематозный воспалительный процесс менее выражен и не сопровождался изменением цитокинового профиля [11, 13, 15].

Другие отечественные авторы в исследованиях по изучению ретроспективно клиничко-патолого-анатомических и танатологических аспектов саркоидоза показали, что наиболее выраженные изменения при саркоидозе регистрируются в виде активного гранулематозного воспаления в бронхоассоциированной лимфоидной ткани. В биоптатах лимфоузлов и/или легких у всех больных постоянно выявлялись эпителиоидно-клеточные неказеифицированные штампованные гранулемы, как свежие, так и фиброзирующиеся. Нередко они образовывали конгломераты. В лимфатических узлах, а также в легких постоянно были видны рубцовые поля и рубчики, в части случаев содержащие дистрофические измененные эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, скопления угольных частиц. Авторы обратили внимание, что в биоптатах лимфоузлов корней легких удельная площадь, занимаемая сохранившейся лимфоидной тканью, не превышала 10-15%, вся остальная площадь лимфоузлов была занята рубцово-склеротическими полями, свежими и фиброзирующимися гранулемами. Наряду с хроническим воспалительным процессом бронхиальной стенки, выраженные изменения различного характера регистрировались в сосудах. Они

характеризовались развитием гранулематозного эндо- или панваскулита. В свежих гранулемах легких и лимфоузлов преобладали клетки моноцитотойдного ряда, экспрессирующие антигены CD68, около гранулем легких – лимфоциты с антигеном CD4, а в лимфатических узлах – лимфоциты, экспрессирующие антиген CD8. В старых гранулемах в легких чаще выявлялись клетки, экспрессирующие антигены CD8, в лимфатических узлах – CD68. Около фиброзирующихся гранулем в легких и лимфоузлах определялось большое количество клеток, экспрессирующих антиген CD68. Во всех случаях при окраске по Цилю – Нильсену не выявлено в очагах гранулематозного воспаления и вне их фуксинофильных кислотоустойчивых палочек и зерен. При системном характере процесса (результаты исследования аутопсийного материала) ведущее значение в танатогенезе при неблагоприятном течении заболевания имела место легочно-сердечная недостаточность в связи с прогрессированием специфических и неспецифических проявлений саркоидоза в бронхолегочной системе [9, 14].

### Заключение

Таким образом, изучение патоморфологии саркоидоза органов дыхания с точки зрения не только диагностики, но и определения прогноза заболевания является актуальным для выделения клинико-морфологических фенотипов, определения тактики ведения больных и поиска новых подходов к лечению данной патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. П., Илькович М. М., Сперанская А. А. и др. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания // *Практ. медицина*. – 2011. – № 3 (51). – С. 58-62.
2. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Гончарова И. П. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А. А. Визеля – Казань: Фэн, Академия наук РТ, 2004. – 348 с.
3. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Купавцева Е. А. и др. Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний легких // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2003. – № 11. – С. 42-55.
4. Визель А. А., Гурьева М. Э., Визель Е. А. и др. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // *Клин. медицина*. – 2003. – № 9. – С. 4-7.
5. Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз // *Вестник соврем. клин. медицины*. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-78.
6. Денисова О. А., Черногорюк Г. Э., Чернявская Г. М. и др. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – Т. 23, № 6. – С. 30-32.
7. Денисова О. А., Черногорюк Г. Э., Чернявская Г. М. и др. Предикторы прогрессирования при саркоидозе // *Сб. трудов конгресса. XXV Нац. конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. акад. А. Г. Чучалина*. – М.: ДизайнПресс, 2015. – С. 198-199.

### REFERENCES

1. Baranova O.P., Ilkovich M.M., Speranskaya A.A. et al. Difficulties of respiratory sarcoidosis diagnostics. *Prakt. Meditsina*, 2011, no. 3 (51), pp. 58-62. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Solovieva I.P., Goncharova I.P. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike*. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Ed. by A.A. Vizel, Kazan, Fen, Akademiya Nauk RT Publ., 2004, 348 p.
3. Borisov S.E., Solovieva I.P., Kupavtseva E.A. et al. Clinical and morphological diagnostics of chronic inflammatory pulmonary diseases. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2003, no. 11, pp. 42-55. (In Russ.)
4. Vizel A.A., Guryeva M.E., Vizel E.A. et al. The value of tumor necrosis factor in pathogenesis and treatment of sarcoidosis. *Klin. Meditsina*, 2003, no. 9, pp. 4-7. (In Russ.)
5. Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part II. Diagnostics, treatment, prognosis. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-78. (In Russ.)
6. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. Experience of medical care provision for sarcoidosis patients in Tomsk Region. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2012, vol. 23, no. 6, pp. 30-32. (In Russ.)
7. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. Predictors of sarcoidosis progressing. *Sb. trudov XXV natsion. kongr. po boleznyam organov dykhaniya*. [Coll. of articles of the XXVth National Congress on Respiratory Diseases]. Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Dizaynpress Publ., 2015, pp. 198-199. (In Russ.)

8. Зайцев А. А., Крюков Е. В., Антипушина Д. Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения // Практич. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 28-30.
9. Коваленко В. Л., Еловских Е. В. Саркоидоз. Клинико-патологоанатомические, патогенетические и танатологические аспекты / Известия Челябинского научного центра. – 2001. – № 2. – С. 107-111.
10. Коган Е. А., Кичигина О. Н. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 37-43.
11. Михайлова Л. П. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при саркоидозе, экспериментальной туберкулезе и применении иммуномодуляторов: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2006.
12. Саликова Н. А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
13. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. А. Г. Чучалина. – Казань, 2010. – 58 с.
14. Сесь Т. П. Иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний легких (на примере саркоидоза) методы диагностики и лечения // Рос. ринология. – 2004. – № 1. – С. 25-30.
15. Терпигорев С. А., Новиков А. А., Эльзеин Б. А., Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких // Терапевт. архив. – 2013. – № 3. – С. 24.
16. Харченко В., Астраханцев Ф., Корнев Б. Методы достоверной нозологической диагностики внутригрудного саркоидоза // Врач. – 2005. – № 2. – С. 22-23.
17. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, патогенез, клиника // Вестник соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-68.
18. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз // Вестник соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-78.
19. Шмелев Е. И. Саркоидоз / Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 2. – С. 3-10.
20. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 445-458.
21. Baughman R., Lower E., du Bois R. Sarcoidosis // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1111-1118.
22. Denisova O., Chernogoryuk G., Egorova K. TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course // Treatment Strategies. – Respiratory. – 2013. – Vol. 4. – P. 37-39.
23. Heinle R., Chang C. Autoimmunity reviews diagnostic criteria for sarcoidosis Robert Heinle // J. Homepage. – 2014. – Vol. 13. – P. 383-387.
24. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 565-574.
8. Zaytsev A.A., Kryukov E.V., Antipushina D.N. Sarcoidosis: criteria and tools for prognosis of relapsing course of the disease. *Praktich. Pulmonologiya*, 2015, no. 2, pp. 28-30. (In Russ.)
9. Kovalenko V.L., Elovskikh E.V. Sarcoidosis. Clinical, pathoanatomical, pathogenetic and thanatological aspects. *Izvestiya Chelyabinskogo Nauchnogo Tsentra*, 2001, no. 2, pp. 107-111. (In Russ.)
10. Kogan E.A., Kichigina O.N. Morphological, immunohistochemical and radiological manifestations of lung tissue remodeling in pulmonary sarcoidosis. *Arkhiv Patologii*, 2012, vol. 74, no. 3, pp. 37-43. (In Russ.)
11. Mikhaylova L.P. *Immunomorfologiya granulematoznogo vospaleniya pri sarkoidoze, eksperimentalnom tuberkuleze i primenenii immunomodulyatorov. Diss. dokt. med. nauk.* [Immunomorphology of granulomatous inflammation in sarcoidosis, experimental tuberculosis and use of immunomodulatory agents. Doct. Diss.]. Moscow, 2006.
12. Salikova N.A. *Kriterii prognozirovaniya retsidiviruyushchego techeniya sarkoidoza organov dykhaniya. Avtoref diss. kand. med. nauk.* [Prognostic criteria for relapsing respiratory sarcoidosis. Cand. Diss.]. Moscow, 2011.
13. Sarkaidoz: *Uchebno-metodicheskoye posobie dlya slushateley poslevuzovskogo i dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya.* [Sarcoidosis: Manual for postgraduate and additional professional education]. Edited by A.G. Chuchalin, Kazan, 2010, 58 p.
14. Ses T.P. Immunological aspects of pathogenesis of chronic inflammatory pulmonary diseases (using sarcoidosis as an example), diagnostics and treatment methods. *Ros. Rinologiya*, 2004, no. 1, pp. 25-30. (In Russ.)
15. Terpigorev S.A., Novikov A.A., Elzein B.A. Changes in blood cytokine profile in pulmonary sarcoidosis patients. *Terapevt. Arkhiv*, 2013, no. 3, pp. 24. (In Russ.)
16. Kharchenko V., Astrakhansev F., Kornev B. Methods of confident nosologic diagnostics of chest sarcoidosis. *Vrach*, 2005, no. 2, pp. 22-23. (In Russ.)
17. Chuchalin A.G., Vazel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part I. Classification, pathogenesis, symptoms. *Vestnik Sovremen. Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-68. (In Russ.)
18. Chuchalin A.G., Vazel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part II. Diagnostics, treatment, prognosis. *Vestnik Sovremen. Klin. Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-78. (In Russ.)
19. Shmelev E.I. *Sarkaidoz.* [Sarcoidosis]. Atmosfera Publ., Pulmonologiya i Allergologiya, 2004, no. 2, pp. 3-10. (In Russ.)
20. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin. Chest Med.*, 2008, vol. 29, pp. 445-458.
21. Baughman R., Lower E., du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1111-1118.
22. Denisova O., Chernogoryuk G., Egorova K. TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course. *Treatment Strategies - Respiratory*, 2013, vol. 4, pp. 37-39.
23. Heinle R., Chang C. Autoimmunity reviews diagnostic criteria for sarcoidosis Robert Heinle. *J. Homepage*, 2014, vol. 13, pp. 383-387.
24. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.*, 2008, vol. 29, pp. 565-574.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Пальчикова Инна Александровна**

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»,  
врач-пульмонолог терапевтического стационара отдела  
платных услуг.  
634063, г. Томск, ул. И. Черных, д. 96.  
Тел.: 8 (3822) 63-00-26.  
E-mail: pial83@mail.ru

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

## FOR CORRESPONDENCE:

**Inna A. Palchikova**

Tomsk Regional Clinical Hospital,  
Pulmonologist of Therapy In-Patient Fee-for-Service Medicine  
Department.  
17, Chernykh St., Tomsk. 634063.  
Phone: +7 (3822) 63-00-26.  
E-mail: pial83@mail.ru

Siberian State Medical University,  
Russian Ministry of Health,  
2, Moskovsky Tr., Tomsk. 634050.

**Чернявская Галина Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
госпитальной терапии с курсом физической реабилитации  
и спортивной медицины.

Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).

E-mail: chernyavskayag@gmail.com

**Калачева Татьяна Петровна**

доцент кафедры общей врачебной практики  
и поликлинической терапии.

Тел.: 8 (3822) 53-10-78.

E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

**Пурлик Игорь Леонидович**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры патологической анатомии.

Тел.: 8 (3822) 90-95-15 (добавочный 3002).

E-mail: igor0812@rambler.ru

**Денисова Ольга Александровна**

ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом  
физической реабилитации и спортивной медицины,  
врач-ревматолог ревматологического отделения  
терапевтической клиники.

Тел.: 8 (3822) 90-91-01 (добавочный 1104).

E-mail: oadeni@yandex.ru

**Попонина Татьяна Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии.

Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru

**Galina M. Chernyavskaya**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Hospital Therapy  
Department with Training Course on Physical Rehabilitation  
and Sport Medicine.

Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext. 1568).

E-mail: chernyavskayag@gmail.com,

**Tatiana P. Kalacheva**

Assistant Professor of General Medical Practice and Polyclinic  
Therapy Department.

Phone: +7 (3822) 53-10-78.

E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

**Igor L. Purlik**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Anatomical Pathology Department.

Phone: +7 (3822) 90-95-15 (ext. 3002).

E-mail: igor0812@rambler.ru

**Olga A. Denisova**

Assistant at Hospital Therapy Department with Training Course  
on Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Rheumatologist  
of Rheumatology Department of Therapeutic Clinic.

Phone: +7 (3822) 90-91-01 (ext. 1104).

E-mail: oadeni@yandex.ru

**Tatyana M. Poponina**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Cardiology Department.

Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext. 1568).

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru

Поступила 11.10.2016

Submitted as of 11.10.2016