

На правах рукописи

Балионис Ольга Игоревна

**Факторы, прогнозирующие течение
саркоидоза лёгких**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательском институте пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, [Аверьянов Александр Вячеславович](#)

Научный консультант: кандидат биологических наук, Никитин Алексей Георгиевич

Официальные оппоненты:

Визель Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры фтизиопульмонологии

Зайцев Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное казенное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» апреля 2023 г. в 14.45 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [Чучалин А.Г. и др., 2022]. Предполагают, что саркоидоз является результатом гранулематозного воспаления в ответ на воздействие неизвестного антигена у генетически предрасположенных лиц [Sverrild A., et al., 2008].

Заболеваемость саркоидозом в мире широко варьирует [Iannuzzi M.C., et al. 2007]. Обзор литературных данных свидетельствует о росте распространенности и заболеваемости саркоидозом в разных странах. [Baradzina H.L., 2018, Нашатырева М.С. и др., 2018, Шакирова Г.Р. и др., 2018]. Течение саркоидоза характеризуется значительной вариабельностью [Визель А.А. и др., 2019]. Примерно у 2/3 пациентов в течение десятилетнего периода наблюдается спонтанная регрессия. В то же время частота рецидивов саркоидоза по данным литературы варьирует в широких пределах [Baughman R.P., et al., 2014]. В последние годы частота встречаемости рецидивирующего и прогрессирующего течения саркоидоза неуклонно растет. Отсутствие общепринятых клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных факторов риска развития рецидива и прогрессирования патологического процесса ведут к попыткам поиска возможных генетических маркеров, определяющих течение заболевания, наиболее изученными из которых являются гены HLA. Тем не менее, несмотря на обилие проведенных исследований, вклад других генетических локусов, особенно в разных популяциях, исследован недостаточно [Fingerlin T.E., et al., 2020]. Таким образом, поиск возможных предикторов рецидивирующего или прогрессирующего течения саркоидоза легких для определения терапевтической тактики является новым и достаточно актуальным.

Степень разработанности темы. Несмотря на существующий рост распространенности и заболеваемости саркоидозом, а также повышение качества диагностики последнего, результаты анализа литературы позволяют сделать вывод о том, что существенный прогресс в понимании природы этого заболевания пока не был достигнут. Подходы к оценке состояния больных саркоидозом и к их ведению окончательно не сформулированы, как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах. На территории нашей страны поиском предикторов, в том числе генетических, того или иного варианта течения саркоидоза занимаются только единичные центры, в связи с чем имеющиеся данные немногочисленны, что вкупе со значительной вариабельностью эпидемиологических показателей, характеризующих саркоидоз, не позволяют экстраполировать полученные в ходе исследований результаты на российскую популяцию в целом. Что же касается технологий современных методов секвенирования, то они

известны довольно давно, однако, технические особенности проведения исследования, а также высокая цена реагентов не позволяли широко использовать эти методики для поиска предикторов заболеваний с многофакторным типом наследования, таких как саркоидоз. Все эти пункты указывают в пользу необходимости проведения дальнейших исследований в данной области.

Цель исследования: разработать персонифицированный подход к прогнозу течения и тактике ведения больных саркоидозом легких на основе анализа анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и генетических предикторов.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнестические, клинические, лабораторные, функциональные и рентгенологические характеристики пациентов с саркоидозом легких со стабильным, прогрессирующим, рецидивирующим течением и спонтанными ремиссиями на момент постановки диагноза;
2. Установить наиболее значимые факторы, прогнозирующие течение саркоидоза легких;
3. Изучить влияние COVID-19 на течение саркоидоза легких;
4. Разработать персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных саркоидозом легких.

Научная новизна. Установлено, что наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на характер течения заболевания, являются: изменения функции внешнего дыхания (снижение общей емкости легких (ОЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Генслера) и снижение диффузионной способности легких (DLCO), наличие гиперкальциурии и гиперкальциемии, наличие ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки на момент постановки диагноза, а также назначение системных глюкокортикостероидов (сГКС) в дебюте заболевания.

Установлено, что генетическими предикторами неблагоприятного течения болезни являются: аллели HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 и полиморфизмы с.703G>A p.Val235Ile (rs1049163) гена *HLA-DQB1*, с.895+37A>G (rs9264623) гена *HLA-C*, 620-40A>G (rs2523605) и с.344-10C>G (rs41556113) гена *HLA-B*, а также 127:n.32628264_32628265insAGA (rs138374371) *HLA DRB1-HLA-DQA1*, и с.-448G>A (rs2227010) гена *CCR5*. Выявлено, что прогностически благоприятным является носительство аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01.

Также впервые проведена оценка влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на дальнейшее течение саркоидоза легких. Выявлено, что у больных саркоидозом легких, перенесших COVID-19, чаще наблюдаются рецидивы заболевания по сравнению с общей группой саркоидоза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты, полученные автором в ходе исследования, позволяют расширить знания о роли генетических факторов в течении саркоидоза легких и дополнить имеющиеся представления по тактике ведения пациентов с саркоидозом легких. Полученные данные позволяют прогнозировать течение и исходы саркоидоза у различных пациентов, своевременно принимать решение о сроках контроля и коррекции лечения, в том числе о необходимости инициации иммуносупрессивной терапии. Предложен персонифицированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких.

Методология и методы исследования. При выполнении настоящей работы были проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, касающиеся клинических, лабораторно-функциональных, рентгенологических и генетических предикторов различных вариантов течения саркоидоза. Данное исследование является наблюдательным сравнительным исследованием. Объект исследования - пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом «саркоидоз легких», отвечающие критериям включения/исключения, наблюдающиеся на клинической базе ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, в пульмонологическом отделении ФГБУ ФНКЦ ФМБА России на протяжении 3-х и более лет. Был проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации. На следующем этапе обследования пациентов осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, выполнение необходимых лабораторно-инструментальных исследований, забор венозной крови для выделения ДНК с целью последующего проведения секвенирования нового поколения таргетной панели генов. Секвенирование пула обогащенных библиотек проводили на MiSeq (Illumina, США) с использованием парно-концевых чтений 2x150 п.н. Статистическая обработка данных диссертационного исследования осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23,0 (IBM, США) и R software версии 4.1.0. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических гипотез. Для описания количественных переменных применяли среднее и стандартное отклонение или медиану и квартили (в случае несоответствия распределения показателя нормальному), для качественных – частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. Для качественных зависимых переменных сравнения частот между категориями тяжести течения заболевания выполняли посредством χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществлялись при помощи t-критерия для несвязных совокупностей (в случае несоответствия распределения переменной нормальному) – критерия Манна-Уитни. Сравнения частот аллелей и нуклеотидов осуществляли посредством критерия χ^2 Пирсона или точного

критерия Фишера. Поправку на множественность сравнений проводили по методу Бенджамини-Хохберга. После отбора потенциальных предикторов неблагоприятного течения описанными выше методами при помощи бинарной логистической регрессии с последующим подбором предикторов по Вальду был осуществлен поиск финальной предиктивной модели. Для оценки статистической значимости при проведении секвенирования нового поколения таргетной панели генов использовали обобщенную линейную модель.

Положения, выносимые на защиту.

1. Снижение параметров функции внешнего дыхания (общей емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, индекса Генслера) и диффузионной способности легких, повышение уровня кальция в крови и моче, наличие ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки на момент постановки диагноза, а также назначение стартовой терапии системными глюкокортикостероидами являются факторами риска неблагоприятного течения саркоидоза.
2. Различные варианты течения саркоидоза (прогрессирующее, стабильное и рецидивирующее) ассоциируются с гетерогенными генетическими маркерами. Носительство аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 и генотипов *HLA-DQB1* NM_002123.5:c.703G>A p.Val235Ile, *HLA-C* NM_002117.6:c.895+37A>G, *HLA-B* 005514.8:c.620-40A>G, *HLA-B* NM_005514.8:c.344-10C>G, *HLA DRB1-HLA-DQA1*.- 127:n.32628264_32628265insAGA, *CCR5* NM_000579.3:c.-448G>A ассоциировано с неблагоприятным течением саркоидоза. Для благоприятного течения заболевания характерно носительство аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01.
3. COVID-19 является фактором риска рецидивов саркоидоза легких.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов основана на использовании данных большой выборки больных саркоидозом, обследованных по единой методике, использованием современных методов исследований и статистики.

Апробация работы состоялась 14.09.2022 на заседании членов Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020 г.), XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2021 г.), научно-практической конференции «Постковидные поражения легких» (Москва, 2022 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Представленная научная работа соответствует паспорту специальности 3.1.29 «пульмонология», а также следующим областям исследования: пункт 3, 4, 10.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, а также в учебный процесс ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Материалы исследования вошли в отчет по государственному заданию ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Идентификация мутаций и поиск новых аллельных вариантов генов, вовлеченных в развитие интерстициальных болезней легких» за 2018 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 3 – в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Личный вклад автора. Автор работы принимал непосредственное участие в проведении клинической, научно-исследовательской работы на всех этапах, в том числе в разработке идеи и протокола исследования, проведении основных этапов клинического исследования, сборе и обработке полученных материалов, а также в статистическом анализе полученных результатов и публикации результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 32 работы отечественных и 251 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 45 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование по выявлению значимых факторов, прогнозирующих течение саркоидоза легких, выполнено в период с 2018 по 2021 гг. на базе пульмонологического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и правилами GCP, было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России 25.12.2018, протокол №13.

Критерии включения в клиническое исследование:

1. Возраст пациентов от 18 до 80 лет;
2. Наличие морфологически подтвержденного диагноза «саркоидоз легких»;

3. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Изолированные внелегочные формы саркоидоза;
2. Туберкулез органов дыхания;
3. Другие известные интерстициальные, диссеминированные, [гранулематозные процессы в легких](#) (экзогенный альвеолит, лекарственно-индуцированный пневмонит, идиопатические интерстициальные пневмонии, системные заболевания соединительной ткани с поражением легких и т.д.);
4. Прием лекарственных препаратов, способных индуцировать саркоидную реакцию;
5. Наличие онкопатологии в анамнезе;
6. Выраженные когнитивные нарушения;
7. Отказ пациента от исследования и неспособность пациента к сотрудничеству и обследованию.

План исследования. Данное исследование относится к наблюдательным сравнительным исследованиям. Объектом исследования являлись пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом «саркоидоз легких», отвечающие критериям включения/исключения, наблюдающиеся в пульмонологическом отделении ФГБУ ФНКЦ ФМБА России на протяжении 3 и более лет. Критериями диагноза саркоидоза легких являлись: наличие характерных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки [Hunninghake G.W., et al., 1999], гистологические изменения в виде компактных неказеифицирующихся эпителиодноклеточных гранулём в биоптатах ткани легких и/или внутригрудных лимфатических узлов при условии исключения других заболеваний или факторов, способных вызвать саркоидную реакцию. На основании анализа анамнестических и клинико-рентгенологических данных все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составляли пациенты с благоприятным течением саркоидоза легких (стабильное течение, спонтанная регрессия, медикаментозная регрессия). Вторая группа была представлена пациентами с неблагоприятным течением саркоидоза легких (прогрессирование, рецидивирующее течение). Под рецидивом саркоидоза понимали возобновление проявлений саркоидоза в течение одного года после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной ремиссии. Течение саркоидоза считалось прогрессирующим при наличии следующих критериев: потребность в интенсификации противовоспалительной терапии (значительном увеличении суточной дозы сГКС /добавлении других групп препаратов), ухудшение КТ-картины (увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов, появление новых очагов и [других признаков саркоидоза](#)), ухудшение функциональных показателей (снижение ФЖЕЛ, DLCO), прогрессирование одышки.

Первый этап обследования пациентов включал в себя: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, забор венозной крови для выделения ДНК с целью последующего проведения секвенирования нового поколения таргетной панели генов, оценку лабораторно-инструментальных параметров, относящихся к дебюту заболевания (в том числе уровня сывороточного ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), уровня общего кальция в крови, кальция в суточной моче, КТ органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ), спирометрии с бронхолитической пробой, DLCO, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости). Дополнительно проводились: клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня сывороточного АПФ, общего кальция в крови, кальция в суточной моче, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), спирометрия с бронхолитической пробой (при необходимости – бодиплетизмография), исследование DLCO, КТ органов грудной клетки. На втором этапе обследования (спустя 6 месяцев после включения пациента в исследование) выполнялись: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня сывороточного АПФ, общего кальция в крови, кальция в суточной моче, регистрация ЭКГ, спирометрия с бронхолитической пробой (при необходимости – бодиплетизмография), исследование DLCO, проведение КТ органов грудной клетки. Третий (спустя 1 год после включения пациента в исследование), четвертый (спустя 2 года) этапы, помимо исследований, проводимых на втором этапе, дополнительно включали в себя: ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости.

Кроме того, в 2021 г. нами была выделена отдельная ветвь исследования. Мы провели сравнительное исследование, в котором приняли участие пациенты старше 18 лет с диагнозом саркоидоза легких, у которых была выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная результатами ПЦР-тестирования на SARS-CoV2. Группу сравнения составили пациенты с верифицированным саркоидозом без сочетанного диагноза коронавирусной инфекции. Был проведен сравнительный анализ течения заболевания за 12 месяцев. При оценке влияния COVID-19 на течение саркоидоза легких обследование пациентов выполнялось спустя 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Через 6 месяцев объем обследования включал в себя: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, ПЦР-тестирование на SARS-CoV2, клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня сывороточного АПФ, общего кальция в крови, кальция в суточной моче, регистрацию ЭКГ, проведение спирометрии с бронхолитической пробой (при необходимости – бодиплетизмографии), исследование DLCO, проведение КТ органов грудной клетки. Спустя 1 год после перенесенной коронавирусной инфекции также дополнительно выполнялись ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости.

Диагностическим критерием обструктивных нарушений вентиляции являлось снижение соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (индекса Генслера) < нижней границы нормы (НГН) при ФЖЕЛ > НГН, где ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду. При ОФВ1/ФЖЕЛ \geq НГН, при ФЖЕЛ < НГН для уточнения типа вентиляционных нарушений выполнялась бодиплетизмография [Pelegriano R., et al., 2005]. При снижении ОЕЛ, сопровождавшейся снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и/или остаточного объема легких (ООЛ) делалось заключение о нарушениях легочной вентиляции по рестриктивному типу. При недоступности данных бодиплетизмографии (например, отсутствие данных на момент постановки диагноза), диагностическим критерием рестриктивных нарушений вентиляции считалось: ФЖЕЛ < НГН при ОФВ1/ФЖЕЛ \geq НГН. Смешанные нарушения выставлялись при ФЖЕЛ < НГН, а ОФВ1/ФЖЕЛ < НГН. Градации степени тяжести снижения DLCO приведены в Таблице 1.

Таблица 1 - Градации степени тяжести снижения DLCO

Степень тяжести снижения DLCO	DLCO, %должн.
Легкая	> 60% и < НГН*
Умеренная	40-60%
Тяжелая	< 40%

**Для людей моложе 25 лет нижняя граница нормы составляла 80%должн., для лиц старшего возраста оценивалось попадание фактических значений (мл/мин/мм рт.ст. или моль/мин/кПа) в диапазон значений между нижней и верхней границами нормы.*

Секвенирование пула обогащенных библиотек проводили на MiSeq (Illumina, США) с использованием парно-концевых чтений 2x150 п.н. Панель генов включала в себя: *IL23R, IL10, CR1, SLC11A1, CCR2, CCR5, TLR9, CD80, CD86, TLR10, TLR1, TLR2, HSPA1L, BTNL2, HLA-DRB5, HLA-DQA1, HLA-DPB1, NOTCH4, HLA-B, HLA-DRB3, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-C, HLA-DRB4, HLA-DRB1, HLA-A, CFTR, TLR4, ANXA11, IL18, VDR, OS9, NFKBIA, TGFB3, GREM1, NOD2, XAF1, ACE, TGFB1, CD40*. Также изучались аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA). GWAS-анализ выполнялся с помощью программного пакета rMVP v.1.0.0 (<https://github.com/xiaolei-lab/rMVP>). Анализ ассоциаций генотипов HLA проводился с помощью программного пакета PyHLA v1.1.1 (<https://github.com/felixfan/PyHLA>) Все варианты нуклеотидной последовательности генома, отличные от референсной последовательности, были обозначены в соответствии с принятой номенклатурой HGVS (Human Genome Variation Society; <http://www.hgvs.org>). Клиническая значимость выявленных полиморфизмов оценивалась при помощи базы данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), представляющей собой объединенные результаты секвенирования генома и экзома различных крупных проектов секвенирования.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В исследование по выявлению факторов, прогнозирующих течение саркоидоза легких, было включено 100 пациентов, 38 мужчин и 62 женщины в возрасте от 25 до 80 лет (средний возраст больных составил 50 ± 13 лет) с установленным диагнозом саркоидоза с признаками поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов. У 60 пациентов течение заболевания было благоприятным (стабильное течение, спонтанная или медикаментозная регрессия), у 40 – неблагоприятным (из них у 9 больных отмечалось прогрессирующее течение, у 31 – рецидивирующее). Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 2. При изучении влияния COVID-19 на течение саркоидоза легких в исследовании приняли участие 129 пациентов в возрасте от 25 до 76 лет (средний возраст составил $48,2 \pm 12,7$) с установленным диагнозом саркоидоза с признаками поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов. У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. На момент включения в исследование у всех пациентов саркоидоз длительно

находился в стадии ремиссии. В Таблице 3 представлены основные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2 - Характеристики пациентов, включенных в исследование

Признак	Группа благоприятного течения, N=60	Группа неблагоприятного течения, N=40	Все пациенты, N=100	p
Возраст (годы), M±σ	48±13	52±12	50±13	0,202
Дебют заболевания (годы), M±σ	41±12	42±11	42±12	0,788
Вес (кг), M±σ	82±17	79±19	81±18	0,456
Рост (м), M±σ	1,71±0,10	1,68±0,10	1,7±0,10	0,122
ИМТ (кг/м ²), M±σ	27,9±5,5	28,2±6,9	28,0±6,1	0,868
Пол (мужской), n (%)	25 (41,7%)	13 (32,5%)	38 (38,0%)	0,405
Пол (женский), n (%)	35 (58,3%)	27 (67,5%)	62 (62,0%)	
Наличие профессиональных вредностей в анамнезе, n (%)	25 (41,7%)	15 (31,5%)	40 (40,0%)	0,150
Курение в анамнезе, n (%)	14 (23,3%)	8 (20,0%)	22 (22,0%)	0,932
Курит по настоящее время, n (%)	4 (6,7%)	3 (7,5%)	7 (7,0%)	
Индекс курения (пачка/лет), Me (25-75)	6,3 (5,0-12,0)	7,5 (5,3-17,0)	5,0 (12,0-54)	0,630
Семейный анамнез саркоидоза, n (%)	1 (1,7%)	2 (5,0%)	3 (3,0%)	0,562

Таблица 3 - Характеристики пациентов с саркоидозом и сочетанной коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с группой сравнения пациентов с саркоидозом без COVID-19

Признак	Саркоидоз + COVID-19, N=69	Группа сравнения, N=60	Все пациенты, N=129	P
Возраст (годы), M±σ	48,6±12,7	47,8±12,8	48,2±12,7	0,704
Пол (мужской), n (%)	25 (36,2%)	28 (46,7%)	53 (41,1%)	0,282
Пол (женский), n (%)	44 (63,8%)	32 (53,3%)	76 (58,9%)	
ИМТ (кг/м ²), M±σ	28,7±6,1	27,1±4,9	27,9±5,6	0,122
Курение в анамнезе, n (%)	13 (18,8%)	14 (23,3%)	27 (20,9%)	0,849
Индекс курильщика (пачка/лет), Me (25-75)	7,5 (5,0-20,0)	7,5 (5,0-12,0)	7,5 (5,0-15,0)	0,714
Сопутствующая патология, n (%):				
Гипертоническая болезнь	32 (46,4%)	19 (31,7%)	51 (39,5%)	0,106
Сахарный диабет 2 типа	14 (20,3%)	10 (16,7%)	24 (18,6%)	0,655
Заболевания дыхательной системы	6 (8,7%)	8 (13,3%)	14 (10,9%)	0,572
Терапия саркоидоза, n (%):				
Глюкокортикостероиды	22 (31,9%)	13 (21,7%)	35 (27,1%)	0,235
Трентал	24 (34,8%)	26 (43,3%)	50 (38,8%)	0,367
Метотрексат	3 (4,3%)	-	3 (2,3%)	0,248
Плаквенил	12 (17,4%)	10 (16,7%)	22 (17,1%)	1,000

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные клиничко-лабораторные и функциональные характеристики пациентов с различными вариантами течения саркоидоза. По основным демографическим и конституциональным параметрам достоверных различий между группами получено не было ($p > 0,05$). Также не было значимых различий между группами по наличию профессиональных вредностей в анамнезе ($p = 0,150$), анамнезу курения ($p = 0,932$), семейному анамнезу саркоидоза ($p = 0,562$).

Сопутствующая патология была диагностирована у 89 пациентов. Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь) встречались у 42% больных, заболевания дыхательной системы (хронический бронхит) у 9% больных, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, желчно-каменная болезнь (ЖКБ), язвенная болезнь) встречались у 61% больных, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 2 типа, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит) диагностированы у 19% больных (Таблица 4).

Таблица 4 - Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Сопутствующие заболевания	Группа благоприятного течения, N=60	Группа неблагоприятного течения, N=40	Все пациенты, N=100	p
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	21 (35,0%)	21 (52,5%)	42 (42,0%)	0,100
Заболевания дыхательной системы, n (%)	7 (11,7%)	2 (5,0%)	9 (9,0%)	0,309
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	33 (55,0%)	28 (70,0%)	61 (61,0%)	0,148
Заболевания эндокринной системы, n (%)	11 (18,3%)	8 (20,0%)	19 (19,0%)	1,00
Заболевания нервной системы, n (%)	16 (26,7%)	9 (22,5%)	25 (25,0%)	0,814
Заболевания мочевыделительной системы, n (%)	5 (8,3%)	9 (22,5%)	14 (14,0%)	0,075

Возраст, в котором дебютировало заболевание, составлял от 19 до 64 лет (средний возраст 42 ± 12 лет). У 49 пациентов начало заболевания было бессимптомным, у 21 – острым с развитием синдрома Лефгрена, у остальных 30 пациентов на момент дебюта заболевания в клинической картине доминировали респираторные симптомы (кашель, одышка). На момент постановки диагноза у 82% пациентов по данным рентгенологического исследования регистрировалась II стадия по Scadding, у 16% - Scadding I, Scadding III отмечалась у 2% пациентов. По клиническим характеристикам дебюта заболевания и рентгенологической стадии саркоидоза на момент постановки диагноза достоверных различий между группами выявлено не было ($p = 0,896$ и $p = 0,644$ соответственно).

Признаки мультиорганного саркоидного процесса наблюдались у 36% пациентов. Клинические проявления саркоидоза внелегочной локализации суммированы в Таблице 5.

Таблица 5 - Внелегочные проявления у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Внелегочные проявления	Группа благоприятного течения, N=60	Группа неблагоприятного течения, N=40	Все пациенты, N=100
Поражение кожи, n (%)	6 (10,0%)	10 (25,0%)	16 (16,0%)
Рецидивирующая узловатая эритема, n (%)	4 (6,7%)	6 (15,0%)	10 (10,0%)
Увеличение периферических лимфоузлов*, n (%)	9 (15,0%)	11 (27,5%)	20 (20,0%)
Поражение костей и суставов, n (%)	2 (3,3%)	3 (7,5%)	5 (5,0%)
Поражение органов зрения, n (%)	-	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Поражение ЛОР-органов, n (%)	2 (3,3%)	-	2 (2,0%)
Поражение печени, n (%)	2 (3,3%)	3 (7,5%)	5 (5,0%)
Поражение селезенки, n (%)	-	2 (5,0%)	2 (2,0%)
Нейросаркоидоз, n (%)	2 (3,3%)	1 (2,5%)	3 (3,0%)

* В группу вошли пациенты с увеличением лимфатических узлов шеи, брюшной полости и таза (в том числе висцеральных), лимфатических узлов верхних и нижних конечностей.

Данные КТ грудной клетки на момент постановки диагноза были доступны у 71 пациента. КТ-картина характеризовались значительной вариабельностью (Таблица 6).

Таблица 6 - Основные КТ-характеристики на момент постановки диагноза у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

КТ-характеристика	Группа благоприятного течения, N=49	Группа неблагоприятного течения, N=22	Все пациенты, N=71	p
Лимфоаденопатия, n (%)	45 (91,8%)	19 (86,4%)	64 (90,1%)	1,00
Очаговые изменения, n (%)	35 (71,4%)	18 (81,8%)	53 (74,6%)	0,227
Симптом «матового стекла» n (%)	4 (8,2%)	2 (9,5%)	6 (8,5%)	1,00
Зоны консолидации, n (%)	8 (16,3%)	4 (18,2%)	12 (16,9%)	1,00
Ретикулярные изменения, n (%)	17 (34,7%)	14 (63,6%)	31 (43,7%)	0,048
Компрессия и смещение бронхов за счет лимфоаденопатии, n (%)	2 (4,1%)	1 (4,5%)	3 (4,2%)	1,00
Зоны паренхиматозно-интерстициального фиброза, n (%)	5 (10,2%)	-	5 (7,0%)	0,441
Тракционные бронхо-, бронхиолоэктазы, n (%)	1 (2,0%)	1 (4,5%)	2 (2,8%)	
«Сотовое легкое», n (%)	1 (2,0%)	-	1 (1,4%)	

По большинству КТ-характеристик на момент постановки диагноза достоверные различия между группами выявлены не были ($p > 0,05$). У пациентов с благоприятным течением саркоидного процесса в дебюте заболевания достоверно чаще наблюдалось увеличение субортальных лимфоузлов ($p = 0,049$, ОШ 0,766, 95% ДИ 0,629-0,932). Ретикулярные изменения на момент постановки диагноза достоверно чаще выявлялись у пациентов с прогрессирующим и рецидивирующим течением саркоидоза ($p = 0,048$), что согласуется с данными Терпигорева С.А. и др. Авторы говорят, что в 93% случаев неблагоприятного прогноза заболевания у пациентов отмечались ретикулярные изменения по данным КТ грудной клетки [Терпигорев С.А. и др., 2014]. По нашим данным ретикулярные изменения в группе неблагоприятного течения саркоидоза на момент постановки диагноза встречались у 63,6% больных.

Данные ЭхоКГ на момент постановки диагноза были доступны у 19 пациентов. При этом по основным ЭхоКГ-характеристикам достоверные различия между группами выявлены не были ($p > 0,05$).

У 59 (59%) пациентов в дебюте заболевания по данным спирометрии отклонения выявлены не были, у 29 (29%) больных отмечались изменения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, у 10 (10%) – по рестриктивному, у 2 (2%) – по смешанному. Снижение диффузионной способности легких в дебюте заболевания регистрировалось у 29 (29%) больных, из них у 8 (8%) степень снижения DLCO была умеренной (Таблица 7).

Таблица 7 - Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Нарушения функции внешнего дыхания	Группа благоприятного течения, N=60	Группа неблагоприятного течения, N=40	Все пациенты, N=100	p
Нарушения легочной вентиляции по обструктивному типу, n (%)	10 (16,7%)	19 (47,5%)	29 (29,0%)	0,000038
Нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, n (%)	3 (5,0%)	7 (17,5%)	10 (10,0%)	
Нарушения легочной вентиляции по смешанному типу, n (%)	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)	
Снижение DLCO легкой степени, n (%)	3 (5,0%)	18 (45,0%)	21 (21,0%)	1,7*10 ⁻⁹
Снижение DLCO умеренной степени, n (%)	1 (1,7%)	7 (17,5%)	8 (8,0%)	

Изменения функции внешнего дыхания по нашим данным достоверно чаще встречались у больных с неблагоприятным течением саркоидоза ($p < 0,05$). Похожие данные получены исследователями из Греции [Spyropoulos G., et al., 2022]. Снижение диффузионной способности легких также достоверно чаще определялось в группе пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза ($p < 0,05$), что соответствует данным последних публикаций [Sharp M., et al., 2022, Антипушина, Т. Р. и др., 2022].

Признаки лабораторной активности саркоидного процесса на момент постановки диагноза отражены в Таблице 8. По нашим данным гиперкальциурия и гиперкальциемия достоверно чаще встречались у пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза ($p < 0,05$). В данном случае результаты нашего исследования не согласуются с данными, полученными Zhao et al. По результатам проведенного авторами исследования установлено, что гиперкальциемия может выступать в качестве предиктора хорошего ответа на иммуносупрессивную терапию у больных саркоидозом [Zhao T., et al., 2022].

Таблица 8 - Признаки лабораторной активности саркоидного процесса в дебюте заболевания у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Показатель	Группа благоприятного течения, N=60	Группа неблагоприятного течения, N=40	Все пациенты, N=100	p	ОШ (95% ДИ)
Повышение уровня АПФ в сыворотке крови, n (%)	12 (20,0%)	15 (37,5%)	27 (27,0%)	0,067	2,4 (0,976-5,903)
Гиперкальциемия, n (%)	-	8 (20,0%)	8 (8,0%)	0,0004	1,250 (1,071-1,459)
Гиперкальциурия, n (%)	9 (15,0%)	26 (65,0%)	35 (35,0%)	$4 \cdot 10^{-7}$	10,524 (4,024-27,524)

53 пациента в дебюте заболевания получали сГКС, из них 18 – в начальной дозе более 20 мг в сутки в пересчете на преднизолон. 20 пациентов получали ГКС-терапию на момент включения в исследование. 6 пациентов на момент включения в исследование принимали цитостатики, из них 4 – метотрексат, 2 – азатиоприн. 24 пациента указали, что ранее получали терапию плаквенилом. Проанализировав полученные данные, мы видим, что на момент постановки диагноза системные глюкокортикостероиды чаще назначались пациентам с последующим неблагоприятным течением саркоидоза ($p < 0,05$) по сравнению с больными из группы благоприятного течения, что согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов [Vaughman R.P., et al. 2009, Gottlieb J.E., et al., 1997, Nath A., et al., 2019, Rodrigues S.C., et al., 2011]. Взаимосвязи между величиной исходной дозы сГКС и течением процесса нами выявлено не было ($p > 0,05$).

3.2. Сравнительная оценка аллелей HLA у пациентов с различными вариантами течения саркоидоза. Секвенирование нового поколения таргетной панели генов было проведено у 96 больных. При изучении аллелей HLA мы установили, что в группе больных-носителей аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 достоверно чаще определялось рецидивирующее и прогрессирующее течение заболевания; в то же время у носителей аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01, течение заболевания чаще было благоприятным. Также нами выявлена тенденция к носительству аллелей HLA-C*05:01, HLA-DRB1*12:01, HLA-DRB1*14:54, HLA-DPB1*105:01 в группе неблагоприятного течения заболевания и аллеля HLA-DRB4*01:01 в группе благоприятного течения (значимо по точному критерию Фишера, однако, доверительный интервал для ОИШ включает единицу) (Таблица 9).

Таблица 9. Ассоциации генотипов HLA с течением саркоидоза легких.

Аллель HLA	Группа благоприятного течения	Группа неблагоприятного течения	p	ОИШ (95% ДИ)
HLA-A*24:02, n (%)	4 (3,5%)	9 (12,2%)	0,022	3,808 (1,127 – 12,859)
HLA-B*41:02, n (%)	6 (5,3%)	-	0,045	0,947 (0,907-0,989)
HLA-C*05:01, n (%)	-	3 (3,9%)	0,031	1,041 (0,995-1,090)
HLA-C*17:01, n (%)	7 (6,0%)	-	0,029	0,940 (0,897-0,984)
HLA-DRB1*12:01, n (%)	-	3 (4,1%)	0,030	1,042 (0,995-1,092)
HLA-DRB1*14:54, n (%)	2 (1,8%)	6 (8,1%)	0,035	4,941 (0,970-25,179)
HLA-DQA1*01:04, n (%)	2 (1,8%)	8 (10,8%)	0,008	6,545 (1,349-31,761)
HLA-DQB1*05:03, n (%)	2 (1,8%)	8 (10,8%)	0,007	6,788 (1,399-32,924)
HLA-DPB1*104:01, n (%)	14 (12,1%)	2 (2,7%)	0,023	0,202 (0,045-0,918)
HLA-DPB1*105:01, n (%)	-	3 (4,1%)	0,029	1,042 (0,995-1,092)
HLA-DRB4*01:01, n (%)	7 (15,2%)	1 (2,6%)	0,050	0,151 (0,018-1,284)

По данным бинарной логистической регрессии были отобраны следующие показатели: снижение DLCO на момент постановки диагноза ($p = 0,000045$, ОИШ 20,758, 95% ДИ 4,834 – 89,135), гиперкальциурия по данным лабораторного обследования ($p = 0,002$, ОИШ 6,723, 95% ДИ 2,002 – 22,574), носительство аллеля HLA-DQA1*01:04 ($p = 0,014$, ОИШ 11,280, 95 ДИ 1,642 – 77,497). На основе данных регрессионного анализа была построена модель расчета риска развития неблагоприятного течения саркоидоза легких. ПсевдоR-квадрат по Нейджелкерку для данной модели составил 0,585, что соответствует высокой диагностической ценности модели.

Классификация является адекватной, воспроизводимой по критерию Хосмера-Лемешева ($p = 0,968$). Площадь под ROC-кривой составляет 0,880 (Рисунок 2). Предельная чувствительность модели составляет 71,1%, специфичность – 90,9%.

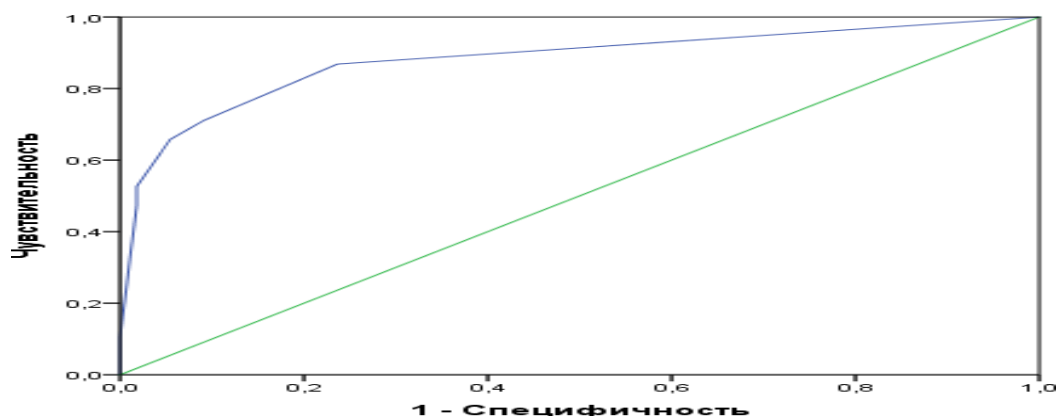


Рисунок 2 - ROC-анализ разработанной прогностической шкалы.

3.3. Анализ ассоциации генотипов у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. На Рисунке 3 представлен общий вид ассоциации изученных полиморфных маркеров с неблагоприятным течением, несколько маркеров показали превышение порогового уровня значимости

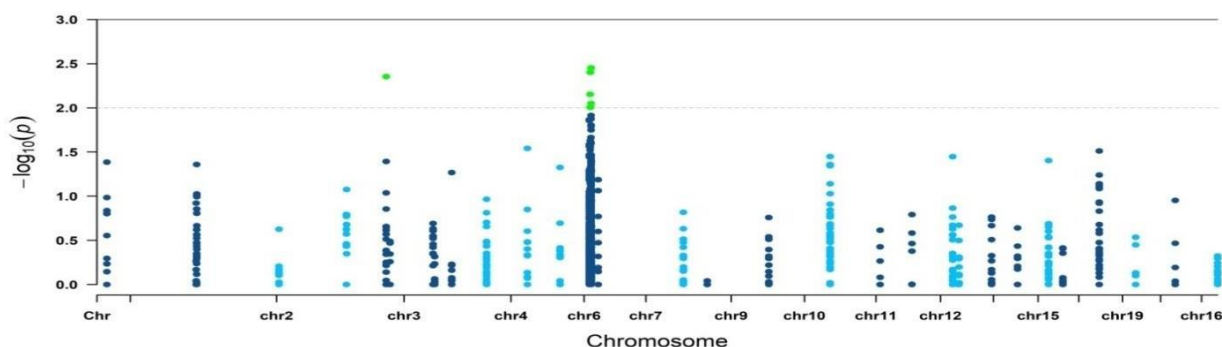


Рисунок 3 - Манхэттенский график результатов GWAS

Значимые ассоциации с неблагоприятным течением саркоидоза показаны для блоков сцепления, локализованных в 3 и 6 хромосомах: регионы бp21.32-бp21.33 и регион 3p21.31, что согласуется с результатами проведенных к настоящему времени полногеномных исследований [Fischer A., et al., 2010, Iannuzzi M.C., et al., 2011; Schurmann M., et al., 2001]. Информация о специфических генах, расположенных в описанных блоках сцепления, представлена в Таблице 10. В ходе проведенного исследования установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы с.703G>A p.Val235Ile (rs1049163) гена *HLA-DQB1*, с.895+37A>G (rs9264623) гена *HLA-C*, 620-40A>G (rs2523605) и с.344-10C>G (rs41556113) гена *HLA-B*, а также 127:n.32628264_32628265insAGA (rs138374371) гена *HLA DRB1-HLA-DQA1* ассоциированы с неблагоприятным течением саркоидоза, что подтверждается изучением аллелей HLA.

Таблица 10 - Результаты анализа ассоциаций выявленных генотипов с неблагоприятным течением саркоидоза

Название гена	Chr [*]	Локус	SNP**	Ref***	Alt****	HGVS*****	p
<i>HLA-DQB1</i>	6	326614 16	rs10491 63	C	T	NM_002123.5:c.703G>A:p.Val23 5Ile	0,003
<i>HLA-C</i>	6	312701 73	rs92646 23	T	C	NM_002117.6:c.895+37A>G:.	0,007
<i>HLA-B</i>	6	313556 32	rs25236 05	T	C	005514.8:c.620-40A>G:.	0,004
<i>HLA-B</i>	6	313564 52	rs41556 113	G	C	NM_005514.8:c.344-10C>G:.	0,01
<i>HLA DRB1- HLA-DQA1</i>	6	326282 64	rs13837 4371	G	G AGA	127:n.32628264_32628265insAG A:.	0,009
<i>CCR5</i>	3	463700 51	rs22270 10	G	A	NM_000579.3:c.-448G>A:.	0,004

* – хромосома;

** – однонуклеотидный полиморфизм;

*** – референсный аллель;

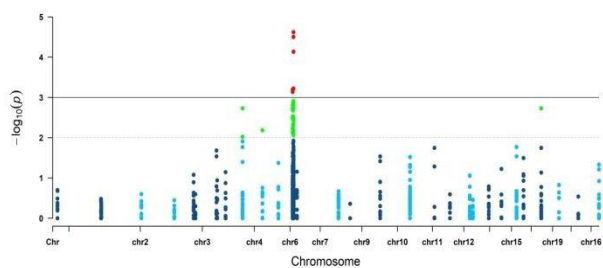
**** – альтернативный аллель;

***** – обозначение генной мутации по номенклатуре HGVS.

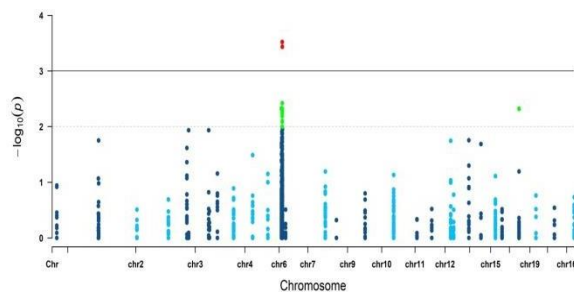
Также различия между группами благоприятного и неблагоприятного течения выявлены в ходе анализа частот аллелей и генотипов варианта гена *CCR5*. Хемокиновый рецептор *CCR5* – трансмембранный белок, размещающийся преимущественно на поверхности активированных лимфоцитов (макрофагов), дендритных клеток и Т-лимфоцитов [Samson M., et al., 1996]. Функция рецептора заключается в участии в активации иммунокомпетентных клеток посредством связывания хемокиновых лигандов макрофагальных воспалительных белков, моноцитарных хемотаксических белков, а также в миграции иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [Alkhatib G., et al., 1996]. По данным литературы ННС-варианты гаплотипа *CCR5* связаны с развитием синдрома Лефгрена в немецкой популяции [Fischer A., et al., 2008]. Взаимосвязь между носительством гаплотипов ННС (-5663А, -3900С, -3458Т, -2459G, -2135Т, -2086G, -1835С, D32wt) и тяжестью поражения легких (по данным рентгенологического и функционального исследования) установлена для больных саркоидозом в Великобритании и Голландии [Spagnolo P., et al. 2005]. По нашим данным у носителей полиморфизма 3:с.-448G>А (rs2227010) гена *CCR5* отмечается низкая эффективность проводимой терапии, тенденция к рецидивированию саркоидного процесса. Ассоциаций других исследованных полиморфных вариантов генов нами выявлено не было.

Также нами был выполнен анализ ассоциаций генотипов однонуклеотидных маркеров, локализованных в генах, связанных с неблагоприятным течением саркоидоза, и некоторых параметров, по которым наблюдались наиболее значимые различия между группами. Значимые ассоциации получены для снижения уровня DLCO в дебюте заболевания и полиморфизмов: с.370+11С>Т (rs9279737) гена *HLA-DRB1*, с.380-3С>Т (rs68027833) и с.*386G>А (rs34153824) гена *HLA-DQB1*, а также с.829G>С:p.Glu277Gln (rs2231095) и с.808G>Т: p.Ala270Ser (rs1059632) гена *HLA-A* (Рисунок 4А), а также между снижением ОЕЛ, ФЖЕЛ и индекса Генслера в дебюте заболевания и полиморфизмом с.370+11С>Т (rs9279737) гена *HLA-DRB1* (p = 0,00037) (Рисунок 4Б).

Отметим, что обнаруженные варианты не являются сами по себе причинами исследуемых состояний; они скорее указывают на генетические локусы, которые ассоциированы с различными фенотипами заболевания.



А



Б

Рисунок 4А - Манхэттенский график ассоциации генотипов со снижением DLCO на момент постановки диагноза. Рисунок 4Б - Манхэттенский график ассоциации генотипов с изменениями функции внешнего дыхания на момент постановки диагноза

3.4. Течение саркоидоза легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. По основным демографическим и конституциональным параметрам группы достоверно не отличались ($p > 0,05$). Также не было значимых различий между группами по анамнезу курения, сопутствующей патологии, а также проводимой иммуносупрессивной терапии саркоидоза (Таблица 3). В группе пациентов больных саркоидозом и перенесенной коронавирусной инфекцией наблюдается более высокая частота рецидивов по сравнению с группой больных саркоидозом без COVID-19 ($p = 0,002$, ОШ 3,870, 95% ДИ 1,644-9,110) (Рисунок 5). Таким образом, наше исследование позволяет предположить, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 является фактором риска рецидивирующего течения саркоидоза.



Рисунок 5 - Частота рецидивов саркоидоза после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 по сравнению с группой сравнения

3.5. Алгоритм выбора тактики ведения пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких. На основании результатов нашего исследования мы разработали персонализированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких (Рисунок 6).

Наше исследование показало, что при неблагоприятном течении заболевания наиболее значимыми факторами на момент постановки диагноза являются: снижение ОЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Генслера, снижение DLCO, гиперкальциурия и гиперкальциемия по данным лабораторного обследования, а также наличие ретикулярных изменений по данным КТ грудной клетки. При наличии хотя бы одного из этих признаков мы предлагаем выработать индивидуальную схему ведения пациента, в том числе рассмотреть вопрос об интенсификации противовоспалительной терапии. При отсутствии подобных лабораторных и инструментальных маркеров неблагоприятного течения заболевания пациенту рекомендуется провести секвенирование нового поколения таргетной панели генов с целью выявления носителей генотипов, ассоциированных с неблагоприятным течением саркоидного процесса. При выявлении носительства прогностически неблагоприятных вариантов и аллелей мы рекомендуем пациенту активное динамическое наблюдение, включающее в себя проведение 1 раз в 3 месяца на протяжении как минимум 2 лет после постановки диагноза лабораторного и инструментального обследования в объеме: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы обследования пациента, клинический, биохимический анализы крови, исследование уровня сывороточного АПФ, общего кальция в крови, кальция в суточной моче, регистрацию ЭКГ, проведение спирометрии с бронхолитической пробой (при необходимости – бодиплетизмографии), исследование диффузионной способности легких, низкодозовой КТ грудной клетки; затем при стабилизации процесса – каждые 6 месяцев на протяжении двух лет, в дальнейшем – 1 раз в год. Остальные пациенты подлежат стандартному динамическому наблюдению (1 раз в 3 месяца в первый год болезни и при сохранении активности процесса; при стабилизации процесса во второй год болезни – каждые 6 месяцев, в последующем – 1 раз в год).



Рисунок 6 - Персонализированный алгоритм выбора тактики ведения больных с впервые выявленным саркоидозом легких

ВЫВОДЫ

1. По изученным конституциональным, анамнестическим и клиническим характеристикам пациенты со стабильным течением и спонтанными ремиссиями саркоидоза легких на момент постановки диагноза не имели достоверных отличий от больных с прогрессирующим и рецидивирующим течением заболевания.
2. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного течения саркоидоза на момент постановки диагноза являются: снижение показателей ОЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Генслера, диффузионной способности легких, наличие гиперкальциурии и гиперкальциемии по данным лабораторного обследования, выявление ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии грудной клетки на момент постановки диагноза, а также назначение системных глюкокортикостероидов при первичной постановке диагноза.
3. Прогностически неблагоприятным является носительство аллелей HLA-A*24:02, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03 у пациентов с саркоидозом в российской популяции. Прогностически благоприятным является носительство аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, HLA-DPB1*104:01. Анализ распределения частот аллелей и генотипов вариантов генов HLA выявил ассоциацию с неблагоприятным течением у носителей генотипов: *HLA-DQB1* NM_002123.5:c.703G>A p.Val235Ile, *HLA-C* NM_002117.6:c.895+37A>G, *HLA-B* NM_005514.8:c.620-40A>G, *HLA-B* NM_005514.8:c.344-10C>G, *HLA DRB1-HLA-DQA1* 127:n.32628264_32628265insAGA. У носителей варианта *CCR5* NM_000579.3:c.-448G>A наблюдалась низкая эффективность проводимой терапии, тенденция к рецидивированию саркоидного процесса.
4. Носительство вариантов *HLA-DRB1* NM_002124.3:c.370+11C>T, *HLA-DQB1* NM_002123.5:c.380-3C>T, *HLA-DQB1* NM_002123.5:c.*386G>A, *HLA-A* NM_002116.8:c.829G>C p.Glu277Gln и *HLA-A* NM_002116.8:c.808G>T p.Ala270Ser связано со снижением уровня DLCO, а вариантов *HLA-DRB1* NM_002124.3:c.370+11C>T – со снижением ОЕЛ, ФЖЕЛ и индекса Генслера.
5. У больных саркоидозом легких, перенесших COVID-19, чаще были выявлены рецидивы заболевания (40,6%) по сравнению с общей группой саркоидоза легких (15,0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска неблагоприятного течения саркоидоза могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания с целью выделения группы риска рецидивирующего/прогрессирующего течения и повышения эффективности проводимой терапии.

На момент постановки диагноза саркоидоза мы рекомендуем (помимо стандартного обследования, включающего в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальных методов обследования пациента, выполнения клинического и биохимического анализов крови):

1. Исследование уровня кальция общего в крови, кальция в суточной моче;
2. Оценку параметров функции внешнего дыхания, DLCO;
3. Тщательный анализ компьютерной томографии грудной клетки с обязательной оценкой ретикулярных изменений в легких;
4. При отсутствии гиперкальциемии, гиперкальциурии, отклонений функции внешнего дыхания и DLCO, ретикулярных изменений по данным КТ - проведение секвенирования нового поколения таргетной панели генов с целью выявления носителей генотипов, ассоциированных с неблагоприятным течением саркоидного процесса.

Предложенный алгоритм выбора тактики ведения пациентов рекомендуется для использования для пациентов с впервые выявленным саркоидозом в отделениях терапевтического и пульмонологического профиля с целью выработки индивидуальной схемы ведения пациентов, относящихся к группе риска неблагоприятного течения саркоидоза, при необходимости – интенсификации противовоспалительной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Балионис О.И. Генетические предикторы течения саркоидоза легких / О.И. Балионис, А.Г. Никитин, А.В. Аверьянов // Практическая пульмонология. – 2019. - №3. – С. 48-55
2. Аверьянов А.В. / Атипичные КТ-проявления саркоидоза легких / А.В. Аверьянов, О.И. Балионис, В.Н. Лесняк // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9. - №3. – С. 71-81
3. Балионис О.И. Генетические предикторы течения саркоидоза легких в Российской популяции / О.И. Балионис, А.Г. Никитин, А.В. Аверьянов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. - №4. – С. 18-25
4. Балионис О.И. Течение саркоидоза легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О.И. Балионис, Т.И. Дивакова, Е.О. Дьячкова, Н.С. Кулагина, А.С. Перкина // XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: Дизайн Пресс, 2022. – С. 180.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ДИ - доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

ИМТ - индекс массы тела
КТ - компьютерная томография
НГН - нижняя граница нормы
ОЕЛ - общая емкость легких
ООЛ - остаточный объем легких
ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду
ОШ - отношение шансов
ПЦР - полимеразная цепная реакция
сГКС - системные глюкокортикостероиды
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ЭКГ - электрокардиография
ЭхоКГ - эхокардиография
COVID-19 - коронавирусная инфекция 2019 г.
DLCO - диффузионная способность легких по СО
GWAS - полногеномный поиск ассоциаций
HGVS - Human Genome Variation Society
HLA - человеческий лейкоцитарный антиген
SARS-CoV2 -коронавирусная инфекция COVID-19
SNP - однонуклеотидный полиморфизм